

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-501216

(P2001-501216A)

(43) 公表日 平成13年1月30日 (2001.1.30)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 487/04	1 4 3	C 0 7 D 487/04	1 4 3
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/519	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 114 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-516231
 (86) (22) 出願日 平成9年9月30日 (1997.9.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年3月31日 (1999.3.31)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 7 / 0 5 3 6 9
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 1 4 4 5 0
 (87) 国際公開日 平成10年4月9日 (1998.4.9)
 (31) 優先権主張番号 2 3 9 9 / 9 6
 (32) 優先日 平成8年10月2日 (1996.10.2)
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

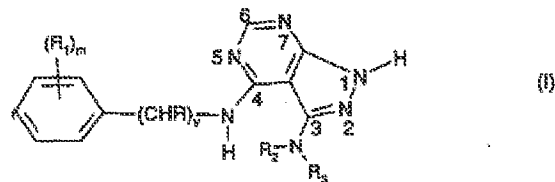
(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国, 4058 パーゼル, シュバルツパ
 ルトアレー 215
 (72) 発明者 ボルト, ギド
 スイス, ツェーハー—5073ギップフーオー
 パーフリック、プロイマッデーヘ16番
 (72) 発明者 フライ, イェルク
 スイス, ツェーハー—4434ヘルシュタイ
 ン、プューヒリング36番
 (72) 発明者 ラン, マルク
 フランス, エフ—68200ミュルーズ、リ
 ュ・ドゥ・パルドワエ24番
 (74) 代理人 弁理士 青山 篠 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジン誘導体およびその製造法

(57) 【要約】

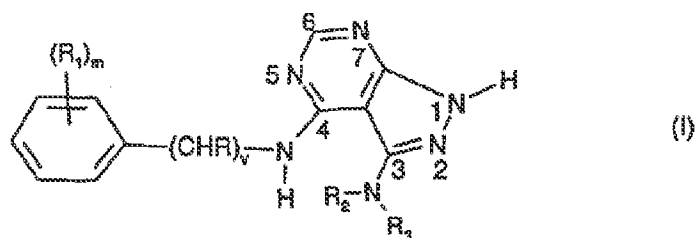
式 I



〔式中、置換基は請求項1で定義の通り〕の4-アミノ
 -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン誘導体が記載され
 ている。これらの化合物は、上皮増殖因子(EGF)およ
 びc-erbB2キナーゼのレセプターのチロシンキナーゼ
 活性を阻害し、抗腫瘍剤として使用できる。

【特許請求の範囲】

1. 式 I



〔式中、 m は0から3まで(3を含む)の整数、

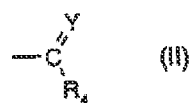
v は0または1、

R は水素または低級アルキル、

R_1 はハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、 N,N -ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキルカルバモイル、 N,N -ジ低級アルキルカルバモイル、または低級アルキル(非置換またはハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、 N,N -ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキルカルバモイルによりまたは N,N -ジ低級アルキルカルバモイルにより置換され、数個のフェニル置換基 R_1 が存在する場合、これらの置換基は互いに同一または異なることが可能である)、および

a) R_2 は水素および R_3 は

α) 式II



〔式中、 Y は酸素または硫黄および

R_4 は

α アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フ

フェニルアミノにより、またはベンジルアミノにより置換されている)であり、置

換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β)フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ)フェニル、または炭素原子を介して結合し、5または6環員を有し、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロシクリルであり、基 R_4 に存在するフェニル基は非置換またはニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される一個またはそれ以上の基で置換されており、数個のフェニル置換基が存在する場合、これらの置換基は同一または異なることが可能である)

の基

β) 5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは以下のもので置換された低級アルキル

β α) 5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級アルキル置換単環式ヘテロシクリル、

β β) 以下のものにより置換されたフェニル

i) フェニル、

ii) 非置換またはクロロ置換フェノキシまたは

iii) 5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級アルキル置換単環式ヘテロシクリル、

β γ) ナフチル、

β δ) 3から8環員を有するシクロアルキル(非置換または低級アルキルまたは低

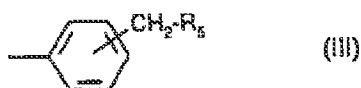
級アルコキシカルボニルにより置換されている)、または

β ϵ)アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、

ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、アミノ-低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、 N^3 -フェニルチオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたは5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリルカルボニルアミノ、

フェニル基を含む、セクション β ϵ)で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイル、N,N-ジ-低級アルキル-カルバモイルによりまたは低級アルキルにより置換されている、または

γ)式III



(式中、 R_5 はカルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、アミノ-低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-

低級アルカノイル)ーアミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノー低級アルカノイル)アミノ、プロリルーアミノ、(Nー低級アルコキシカルボニループロリル)ーアミノ、ヒドロキシー低級アルカノイルーアミノ、ジー低級アルキルアミノーメチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはア

ミジノ)

の基、

δ) 環炭素原子を介して結合し、5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級ーアルキルー置換単環ヘテロシクリル、または

ε) 低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級ーアルキルー置換ベンゼンスルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジー低級アルキルアミノーメチレンアミノ、または15炭素原子までを有する置換または非置換アルキレンまたはアルケニレン基(式中、1から3炭素原子は酸素、硫黄または窒素に置き換わり得る)]

の4ーアミノー1Hーピラゾロ[3,4-d]ピリミジン誘導体およびその塩、溶媒和物および互変体。

2. 式中、

mは0から3まで(3を含む)の整数、

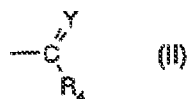
vは0または1、

Rは水素または低級アルキル、

R_1 はハロゲン、または低級アルキル(非置換またはハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,Nージー低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Nー低級アルキルーカルバモイルによりまたはNージー低級アルキルーカルバモイルにより置換されている)であり、数個のフェニル置換基 R_1 が存在する時、置換基は互いに同一または異なることが可能である、および

a) R_2 は水素および R_3 は

α) 式II



(式中、Yは酸素または硫黄および

R_4 は

α α) アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニルアミノによりまたはベンジルアミノにより置換されている)であり、置換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β) フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ) フェニル、またはフリル、チエニルおよびピリジルから選択される、環炭素原子を介して結合した単環式ヘテロシクリル、基 R_4 に存在するフェニル基は、非置換またはニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイル、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の基で置換され、フェニル置換基に存在する数個の置換基は、互いに同一または異なることが可能である)

の基、

β) 5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは下記のもので置換された低級アルキル

β α) ピリジル、チエニル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、フリルおよびテトラゾリルからなる群から選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリル、

β β) 下記のもので置換されたフェニル

i) フェニル、

ii) 非置換またはクロロ置換フェノキシまたは

iii) テトラゾリル、ピリジルおよびチアゾリルからなる群から選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級アルキル置換単環式ヘテロシクリル、

β γ) ナフチル、

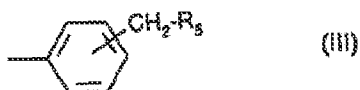
β δ) 3 から 8 環員を有するシクロアルキル (非置換または低級アルキルまたは低

級アルコキシカルボニルにより置換)、または

β ϵ) アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -低級アルキルウレイド、 N^3, N^3 -ジ低級アルキルウレイド、アミノ低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ低級アルカノイル)-アミノ、プロリルアミノ、(N-低級アルコキシカルボニルプロリル)-アミノ、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、 N^3 -フェニルチオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたはフロイルアミノ、

フェニル基を含むセクション β ϵ) で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、 N, N -ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、 N, N -ジ低級アルキルカルバモイルによりまたは低級アルキルにより置換されている、または

γ) 式 III



(式中、 R_5 がカルボキシ低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキルウレイド、 N^3, N^3 -ジ低級アルキルウレイド、 N^3 -低級アルキルオウレイド、アミノ低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ低級アルカノイル)アミノ、プロリルアミノ、(N-低級アルコキシカルボニルプロリル)-アミノ、ヒドロキシ低級アルカノイルアミノ、ジ低級アルキルアミノ

メチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはアミジノ)

の基、

γ)ピリジル、または

ϵ)低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級アルキル置換ベンズスルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジ低級アルキルアミノメチレンアミノ、1,2-エチレン、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ペンタン-1,5-ジイル、3-(3-アミノプロピオニル)-3-アザペンタン-1,5-ジイル、2-アミノブタン-1,4-ジイル、1-アミノメチルブタン-1,4-ジイル、1-ヒドロキシメチルブタン-1,4-ジイル、3-ヒドロキシペンタン-1,5-ジイル、1-ヒドロキシヘキサン-1,5-ジイル、3-(2-アミノエチル)-ペンタン-1,5-ジイル、3-アザペンタン-1,5-ジイル($-CH_2CH_2-NH-CH_2-CH_2-$)、3-アザ-2,4-ジメチルペンタン-1,5-ジイル($-CH_2-CH[CH_3]-NH-CH[CH_3]-CH_2-$)、3-アミノ-3-アザペンタン-1,5-ジイル($-CH_2-CH_2-N[NH_2]-CH_2-CH_2-$)、1-アザペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-トルイルアミノカルボニルペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(メチルアミノチオカルボニル)ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(tert-ブチルアミノカルボニル)ペンタン-1

, 5-ジイル、1-アザ-1-(シクロヘキシルアミノカルボニル)-ペンタン-1, 5-ジイル、3-アザ-1-ヒドロキシーヘプタン-3, 7-ジイル、3-アザ-1-シアノヘプタン-3, 7-ジイル、1-アミノ-3-アザヘプタン-3, 7-ジイル、3-(2-アミノエチル)-3-アザペンタン-1, 5-ジイル($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1-カルバモイルブタン-1, 4-ジイル、2-ホルミルアミノペンタン-1, 4-ジイル、2-アザブタジエン-1, 4-ジイル($-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$)、2-アザ-3-ヒドロキシメチルブタジエン-1, 4-ジイル($-\text{CH}=\text{C}[\text{CH}_2\text{OH}]-\text{N}=\text{CH}-$)、2-アザ-1-ヒドロキシー-1-(4-メトキ

シーフェニルアミノ)-ヘプタン-2, 7-ジイル($\{-(\text{CH}_2)_4-\text{N}[\text{CH}(\text{OH})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3]-\}$)、3-オキサペンタン-1, 5-ジイル、N-低級アルコキシカルボニル-3-アザペンタン-1, 5-ジイル、N-(C_1-C_{12} アルカノイル)-3-アザペンタン-1, 5-ジイル、N-ベンゾイル-3-アザペンタン-1, 5-ジイルまたはN-(ピリド-2-イルカルボニル)-3-アザペンタン-1, 5-ジイル

である請求項1記載の式Iの誘導体、および塩、溶媒和物およびその互変体。

3. 式中、

mは0から2(2を含む)の整数、

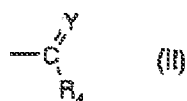
vは0または1、

Rは水素または低級アルキル、

R_1 はハロゲンまたは低級アルキル、数個のフェニル置換基 R_1 が存在する場合、これらの置換基は互いに同一または異なることが可能である、および

a) R_2 は水素および R_3 は

α) 式II



(式中、Yは酸素または硫黄および

R₄は

α α)非置換C₄－C₇アルキルまたは低級アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニルアミノによりまたはベンジルアミノにより置換)であり、置換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β)フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ)フェニル、またはフリル、チエニルおよびピリジルから選択され、環炭素原子を介して結合した単環式ヘテロシクリル、基R₄に存在するフェニル基は、非置換またはハロゲン、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される一個またはそれ以上の基で置換されており、フェニル置換基に存在する

数個の置換基は、互いに同一または異なることが可能である)

の基

β)5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは下記のもので置換されている低級アルキル

β α)ピリジル、チエニル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、フリルおよびテトラゾリルから選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級－アルキル－置換単環式ヘテロシクリル、

β β)下記のもので置換されたフェニル置換

i)フェニル、

ii)非置換またはクロロ－置換フェノキシまたは

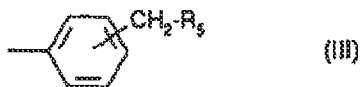
iii)テトラゾリル、ピリジルおよびチアゾリルから選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級－アルキル－置換単環式ヘテロシクリル、

β γ)ナフチル、

β δ)3から8環員を有するシクロアルキル(非置換または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルにより置換)、または

β ϵ)アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ

、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルウレイド、アミノ-低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)アミノ、 N^3 -低級アルキル-チオウレイド、 N^3 -フェニル-チオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたはフロイルアミノ、
 フェニル基を含むセクション $\beta \epsilon$) で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、 N, N -ジ-低級アルキルアミノまたは低級アルキルで置換されている、または
 γ) 式III



(式中、 R_5 がカルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-チオウレイド、アミノ-低級アルカノイル-アミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、ヒドロキシ-低級アルカノイル-アミノ、ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはアミジノ)の基、
 δ)ピリジル、または
 ϵ)低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級-アルキル-置換ベンゼン
 スルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、3-オキサーペンタン-1,5-ジイル、N-低級アルコキシカルボニル-3-アザペンタン-1,5-ジイル、N-(C_1-C_{12} アルカノイル)-3-アザペンタン-1,5-ジイル、N-ベンゾイル-3-アザペンタン-1,5-ジイルまたはN-(ピリド-2-イル-カルボニル)-3-アザペンタン-1,5-ジイル

である請求項1記載の式Iの誘導体およびその塩、溶媒和物および互変体。

4. 請求項1に記載の、実施例に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩。

5. 請求項1記載の、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-{ウレイド-メチル}-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジンまたはその薬学的に許容される塩。

6. 請求項1記載の、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-ピリミジルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジンまたはその薬学的に許容される塩。

7. 請求項1記載の、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-4-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジンまたはその薬学的に許容される塩。

8. ヒトまたは動物の治療的処置の方法に使用するための、請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩。

9. 請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

10. 腫瘍に対して有効な投与量の請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、ヒトを含む温血動物の腫瘍の処置のための医薬組成物。

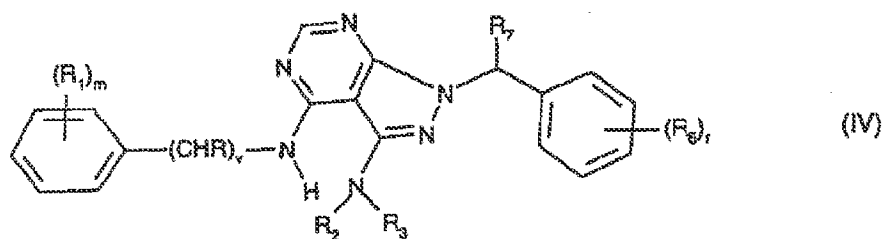
11. 腫瘍の化学療法に使用するための医薬組成物の製造における、請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

。

12. 腫瘍の化学療法における、請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

13. 腫瘍に対して有効な投与量の請求項1から7のいずれかに記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を腫瘍に罹患している温血動物に投与することを含む、ヒトを含む温血動物の処置法。

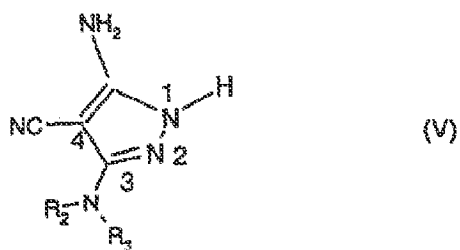
14. a) 式IV



〔式中、 R_7 は水素またはメチル、 R_6 は1から3炭素原子を有するアルコキシまたはニトロ、 r は0から2の整数、および他の置換基および記号は上記で定義の通り〕

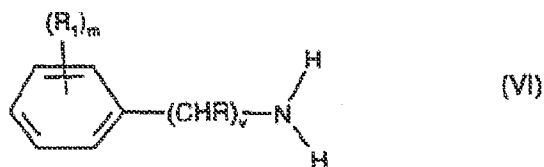
の化合物を適当なルイス酸で処理する、または

b) 式V



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

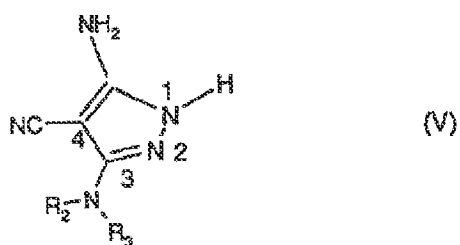
の化合物を、式VI



〔式中、 v は1および他の記号は上記で定義の通り〕

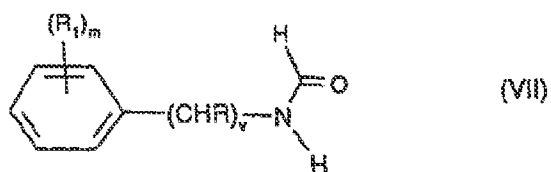
のアミンまたはその塩と、ギ酸存在下で反応させる、または

c) 式V



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

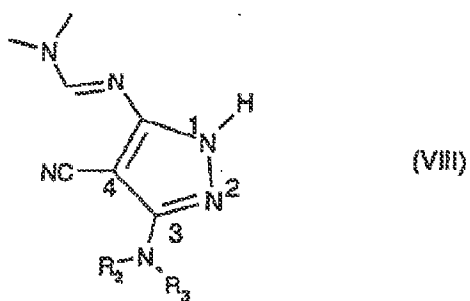
の化合物を式VII



〔式中、vは1および他の記号は上記で定義の通り〕

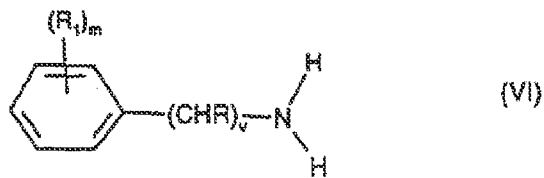
のホルムアミドと反応させる、または

d) 式VIII



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

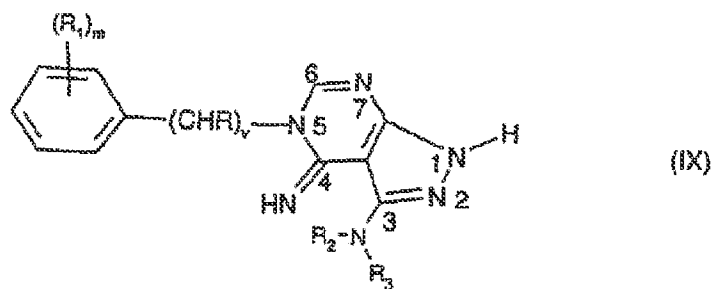
の化合物を、式VI



〔式中、vは0または1および他の記号は上記で定義の通り〕

のアミンまたはその塩と反応させる、または

e)式IX



〔式中、vは0および他の記号は上記で定義の通り〕

の化合物をジムロス転移の条件下に付す、および

所望の場合、方法a)からe)で得られる式Iの化合物を塩に変換し、または得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物に変換する

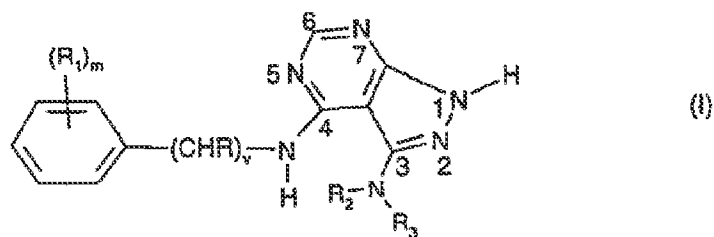
ことを含む、請求項1記載の式Iの化合物またはその塩、溶媒和物および互換体の製造法。

【発明の詳細な説明】

ピリミジン誘導体およびその製造法

本発明は 4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン誘導体および中間体およびその製造法、このような誘導体を含む医薬製剤、および医薬としてのこれらの誘導体の使用に関する。

本発明は、式 I



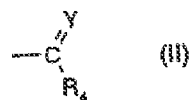
〔式中、mは0から3まで(3を含む)の整数、

vは0または1、

Rは水素または低級アルキル、

R₁はハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、または低級アルキル(非置換またはハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイルによりまたはN,N-ジ-低級アルキルカルバモイルにより置換され、数個のフェニル置換基R₁が存在する場合、これらの置換基は互いに同一または異なることが可能である)、および
a) R₂は水素およびR₃は

α) 式II



(式中、Yは酸素または硫黄および

R₄は

α α)アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニルアミノにより、またはベンジルアミノにより置換されている)であり、置換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β)フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ)フェニル、または炭素原子を介して結合し、5または6環員を有し、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロシクリルであり、基R₄に存在するフェニル基は非置換またはニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイル、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される一個またはそれ以上の基で置換されており、数個のフェニル置換基が存在する場合、これらの置換基は同一または異なることが可能である)

の基

β) 5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは以下のもので置換された低級アルキル

β α) 5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリル、

β β)以下のものにより置換されたフェニル

i)フェニル、

ii)非置換またはクロロ-置換フェノキシまたは

iii) 5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシク

リル、

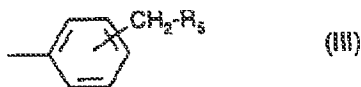
β γ)ナフチル、

β δ) 3から8環員を有するシクロアルキル(非置換または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルにより置換されている)、または

β ϵ)アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、アミノ-低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、 N^3 -フェニルチオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたは5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリルカルボニルアミノ、

フェニル基を含む、セクション β ϵ)で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイル、N,N-ジ-低級アルキル-カルバモイルによりまたは低級アルキルにより置換されている、または

γ)式III



(式中、 R_5 はカルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレ

イド、 N^3 , N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-チオ

ウレイド、アミノ-低級アルカノイル-アミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、ヒドロキシ-低級アルカノイル-アミノ、ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはアミジノ)

の基、

δ) 環炭素原子を介して結合し、5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環ヘテロシクリル、または

ϵ) 低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級-アルキル-置換ベンズスルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、または1-5炭素原子までを有する置換または非置換アルキレンまたはアルケニレン基(式中、1から3炭素原子は酸素、硫黄または窒素に置き換わり得る)]

の4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン誘導体およびその塩、溶媒和物および互変体に関する。

上記および下記で使用する一般的用語は、本発明の範囲内で好ましくは以下の意味を有する：

用語“低級”は、最大7個(7個を含む)、特に4個(4個を含む)および、より特には1個または2個の炭素原子を有する基を意味する。

m が0の場合、フェニル環は置換基 R_1 を担持しない。好ましくは、 m が0から2(2を含む)の整数である。 m が1である場合、フェニル置換基 R_1 は主に4位、即ち、パラ位、または特に3位、即ち、メタ位である。 m が2である場合、二つのフェニル置換基 R_1 は好ましくは3-および4位である。

v が0である場合、 $(R_1)_n$ フェニル基は、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

誘導体の4一位の直接窒素原子に結合する。

ハロゲン R_1 はフッ素、臭素、ヨウ素または好ましくは塩素である。

低級アルコキシ R_1 は、例えば、メトキシである。

低級アルカノイルオキシ R_1 は、例えば、アセトキシである。

低級アルコキシカルボニル R_1 は、例えば、メトキシカルボニルである。

N-低級アルキル-カルバモイル R_1 は、例えば、N-メチル-カルバモイルである。

アミノ-またはシアノ-置換低級アルキル R_1 は、例えば、それぞれ $-(CH_2)_x-NH_2$ または $-(CH_2)_x-CN$ (式中、 x はいずれも1から4)である。

5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリルは、好ましくは環炭素原子、例えばピリジル、例えば2-、3-または4-ピリジル、低級アルキルピリジル、例えば2-メチル-ピリド-6-イル、低級アルキル-ピリジニウム-イル、例えばN-メチル-ピリジニウム-4-イル、チエニル、例えば3-チエニル、チアゾリル、例えば2-または5-チアゾリル、ピロリル、例えば2-ピロリル、N-低級アルキル-ピロリル、例えばN-低級アルキル-ピロル-2-イル、イミダゾリル、例えば2-または4-イミダゾリル、フリル、例えば2-または3-フリル、テトラゾリル、例えば5-テトラゾリル、または低級アルキルテトラゾリル、例えば2-低級アルキル-テトラゾル-5-イルである。

5または6環員および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1から4環ヘテロ原子を有する、非置換または低級-アルキル-置換単環式ヘテロシクリルカルボニルアミノは、好ましくは上記のヘテロシクリル基の一つを含み、例えば、フロイルアミノ、例えば特に2-フロイルアミノである。

アミジノは、式 $-C(=NH)-NH_2$ の基である。

グアニジノは、式 $-NH-C(=NH)NH_2$ の基である。

ウレイドは、式 $-NH-C(=O)-NH_2$ の基である。

N³-低級アルキル-ウレイドは、式 $-NH-C(=O)-NH-$ 低級アルキル

の基、好ましくは N^3 -エチルーウレイドである。

N^3, N^3 -ジ-低級アルキルーウレイドは、式 $-NH-C(=O)-N$ (低級アルキル)₂の基である。

N^3 -フェニルーウレイドは、式 $NH-C(=O)-NH$ -フェニルの基である。

N^3, N^3 -ジ-フェニルーウレイドは、式 $-NH-C(=O)-N$ (フェニル)₂の基である。

チオウレイドは、式 $-NH-C(=S)-NH_2$ の基である。

N^3 -低級アルキルーチオウレイドは、式 $-NH-C(=S)-NH$ -低級アルキルの基、好ましくは N^3 -メチルーチオウレイドである。

N^3, N^3 -ジ-低級アルキルチオウレイドは、式 $-NH-C(=S)-N$ (低級アルキル)₂の基である。

低級アルコキシカルボニルアミノは、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルアミノまたは2-メチルプロピルオキシカルボニルアミノである。

モルホリン-4-カルボニルはまたモルホリノカルボニルとも呼ぶ。

4-低級アルキルーピペラジーン-1-カルボニルは好ましくは4-メチルピペラジーン-1-カルボニルである。

低級アルキルスルホニルアミノは好ましくはメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノまたはイソプロピルスルホニルアミノである。

式 $-N=C-N(CH_3)_2$ の基は、ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノと呼ぶ。ジ-低級アルキルアミノ基の代わりに、ピペリジノ、4-低級アルキルーピペラジノまたはモルホリノを含む対応する基は、(ピペリジノ等)メチレンアミノ基、例えばピペリジノーメチレンアミノと呼ばれる。

低級アルカノイルアミノは、例えば、ホルミルアミノまたはアセチルアミノである。

R_2 および R_3 と共に示される、1から3炭素原子が酸素、硫黄または窒素で置換され得る15までの炭素原子を有する置換または非置換アルキレンまたはアル

ケニレン基は、分枝または非分枝であり、10炭素原子、および一般に5炭素原子を超えず、例えば4または5炭素原子を有し、置換基に存在する炭素原子は数に含まれていない。置換基は炭素原子および、特に、窒素原子に存在する。好ましい基は、例えば、1,2-エチレン、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ペンタン-1,5-ジイル、3-(3-アミノプロピオニル)-3

-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、2-アミノブタン-1,4-ジイル、1-アミノメチル-ブタン-1,4-ジイル、1-ヒドロキシメチル-ブタン-1,4-ジイル、3-ヒドロキシペンタン-1,5-ジイル、1-ヒドロキシ-ヘキサン-1,5-ジイル、3-(2-アミノエチル)-ペンタン-1,5-ジイル、3-アザペンタン-1,5-ジイル(-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-)、3-アザ-2,4-ジメチル-ペンタン-1,5-ジイル(-CH₂CH(CH₃)-NH-CH(CH₃)-CH₂-)、3-アミノ-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル(-CH₂-CH₂-N[NH₂]-CH₂-CH₂-)、1-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-トルオイルアミノカルボニル-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(メチルアミノ-チオカルボニル)-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(tert-ブチルアミノ-カルボニル)-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(シクロヘキシルアミノ-カルボニル)-ペンタン-1,5-ジイル、3-アザ-1-ヒドロキシ-ヘプタン-3,7-ジイル、3-アザ-1-シアノ-ヘプタン-3,7-ジイル、1-アミノ-3-アザヘプタン-3,7-ジイル、3-(2-アミノエチル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル(-CH₂-CH₂-N[-CH₂-CH₂-NH₂]-CH₂CH₂-)、1-カルバモイル-ブタン-1,4-ジイル、2-ホルミルアミノ-ペンタン-1,4-ジイル、2-アザ-ブタジエン-1,4-ジイル(-CH=CH-N=CH-)、2-アザ-3-ヒドロキシメチル-ブタジエン-1,4-ジイル(-CH=C[CH₂OH]-N=CH-)および2-アザ-1-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル-アミノ)-ヘプタン-2,7-ジイル{- (CH₂)₄-N[-CH(OH)-NH-C₆H₄-OCH₃]-}である。特に好ましい基は、例えば、3-オキサーペンタン-1,5-ジイル、N-低級アルコキシカルボニル-3-アザペンタン-1,5-ジイル、

N-(C₁-C₁₂ アルカノイル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、N-ベンゾイル-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイルおよびN-(ピリド-2-イル-カルボニル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイルである。

式 I の化合物が塩基性特性を有するため、これらの化合物の塩は、有機または無機酸との酸付加塩、特に薬学的に許容される、非毒性塩である。適当な無機酸は、例えば、炭酸(好ましくは炭酸塩または炭酸水素塩の形)；水素化ハライド酸、

例えば塩酸；硫酸；またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、グルコン酸、グルコースモノカルボン酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルカル酸、ガラクトアル酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、N-メチルグリシン、アセチルアミノ酢酸、N-アセチルアスパラギンまたはN-アセチルシステイン、ピルビン酸、アセト酢酸、ホスホセリン、2-または3-グリセロリン酸、グルコース-6-リン酸、グルコース-1-リン酸、フルクトース-1,6-ビスリン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、1-または3-ヒドロキシナフチル-2-カルボン酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、グルクロン酸、ガラクトツロン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、2-、3-または4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチルー、N-エチルーまたはN-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸または過塩素酸の使用が可能である。薬学的に許容され、非毒性(適当な投与量で)である塩のみが治療的に使用され、したがってこれらの塩が好ましい。

ある条件下、例えばある溶媒に溶解した時、互換体形である程度存在するピラゾール部分を含む式 I の化合物およびその製造に使用する中間体に関して、通常 1 位の窒素原子に存在する水素原子が、代わりの他の適当な窒素原子、例えば 2、5 または 7 位の窒素原子に位置することが可能である。本発明はまたこれらの互変体にも関する。

式 I の化合物は、薬理学的に有用な特性を有する。特に、それらは薬理学的に興味深い特異的阻害活性を示す。それらは、特にタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤および／または(更に)タンパク質セリン／スレオニンキナーゼの阻害剤として有効である；それらは、例えば、上皮増殖因子(EGF)へのレセプターのチロシンキナーゼ活性およびc-erbB 2 キナーゼの強力な阻害を示す。これらの細胞—特異的酵素活性は、ヒト細胞を含む多くの哺乳類細胞、特に上皮細胞、免疫系の細胞および中枢および末梢神経系の細胞でのシグナル伝達に重要な役割を担う。例えば、種々の細胞型において、レセプター関連タンパク質チロシンキナーゼ(EGF-R-PTK)のEGF—誘発活性化は、細胞分割に、従って細胞集団の増殖に必須である。EGF—レセプター—特異的チロシンキナーゼ阻害剤の投与は、従って、細胞の増殖を阻害する。同じことが、前記および後記の他のタンパク質キナーゼにも同様に当てはまる。

EGF—レセプター—特異的タンパク質チロシンキナーゼ(EGF-R-PTK)の阻害は、既知の方法を使用して、例えばEGF—レセプターの組換え細胞内ドメイン(EGF-R-ICD；例えば、E.McGlynn et al., Europ. J. Biochem. 207, 265-275(1992)参照)を使用して、証明できる。阻害剤無しのコントロールと比較して、式 I の化合物は酵素活性を 50%(IC₅₀)、例えば 0.0005 から 5 mM、特に 0.001 から 0.1 mM の濃度で阻害する。

マイクロモル範囲で、また、式 I の化合物は、例えば、EGF—依存的細胞系、例えば類表皮BALB/cマウスケラチン生成細胞系(Weissmann, B.A. およ

びAaronson, S.A., Cell 32, 599(1983)参照)またはE G F-依存的上皮細胞の有用なスタンダード源として認識されているA 4 3 1細胞系(Carpenter, G.およびZendegni, J. Anal. Biochem. 153, 279-282(1985))で細胞生育の阻害を示す。既知の試験法において(Meyer et al., Int. J. Cancer 43, 851(1989)参照)、式Iの化合物の阻害活性は、簡単に、下記のように測定される: B A L B / M K細胞(1 0 0 0 0 / マイクロタイタープレートウェル)を9 6-ウェルマイクロタイタープレートに移す。試験化合物(D M S Oに溶解)を連続した濃度(連続希釈)で、最終のD M S Oの濃度が1 % (v/v)を超えないように添加する。添加後、プレートを3日間インキュベートし、その間、試験化合物無し

のコントロール培養は、少なくとも3回の細胞分割サイクルを行うことが可能である。M K細胞の生育をメチレンブルー染色の手段で測定する: インキュベーション後、細胞をグルタルアルデヒドで固定し、水で洗浄し、0.05%メチレンブルーで染色する。洗浄工程後、染色を3% H C lで溶出し、マイクロタイタープレートウェル当たりの光学密度を、Titertek multiskanを使用して6 6 5 nmで測定する。I C₅₀ 値は、式:

$$I C_{50} = [(OD_{試験} - OD_{開始}) / (OD_{コントロール} - OD_{開始})] \times 100$$

を使用してコンピューターの助けを借りたシステムで測定する。

本実験のI C₅₀ 値は、阻害剤無しのコントロールを使用して得られたものより50%低い細胞数をもたらす、当該試験化合物の濃度として示される。式Iの化合物は阻害活性をマイクロモル範囲で、例えば約0.1から10 mM、特に0.4から4 mMのI C₅₀ で示す。

式Iの化合物は、腫瘍細胞の生育の阻害をまた、インビボで、例えば、下記の試験により示されるように示す: 本試験は、雌B A L B / cヌードマウス(Bomholtgard, Denmark)に移植されたヒト類表皮癌A 4 3 1 (A T C C No. C R L 1 5 5 5; American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, U S A; Santon, J. B., et al., Cancer Research 46, 4701-4705(1986)およびOzawa, S., et al., Int. J. (Cancer 40, 706-710(1987)参照)の生育の阻害に基づく。この癌は、E G F-レセプターの発現の程度と相関した生育を示す。本実験にお

いて、インビボで培養した約 1 cm^3 の容量の腫瘍を外科的に実験動物から滅菌条件下で除去する。腫瘍を粉碎し、10容量(w/v)のリン酸緩衝食塩水に懸濁する。懸濁液を、動物の左わき腹にs.c.注射(リン酸緩衝食塩水中0.2ml/マウスリン酸緩衝食塩水)する。あるいは、インビトロ培養由来の 1×10^6 細胞を0.2mlのリン酸緩衝食塩水に注入する。式Iの試験化合物での処置を、腫瘍が直径4-5mmに達した時、移植5または7日後に開始する。当該試験化合物を(異なる動物群で異なる投与量)、一日1回、連続15日投与する。腫瘍生育を、互いに垂直な3軸に沿って腫瘍の直径を測定することにより測定する。腫瘍容量を、既知の式 $p \times L \times D^2 / 6$ (Evans, B. D., et al., Brit. J. Cancer 45, 466-468(1982)参照)を使用して計算する。結果は、処置/コン

トロールパーセント($T/C \times 100 = T/C\%$)として示す。3から50mg/kg活性成分の量で、例えば10より少ないT/C%値で、明確な腫瘍腫瘍生育が見られ、これは強い腫瘍生育阻害を示す。

EGF-レセプタータンパク質チロシンキナーゼの阻害に加えて、またはその他に、式Iの化合物はまた栄養性因子により介在されるシグナル伝達に關与する他のタンパク質チロシンキナーゼ、例えばablキナーゼ、srcキナーゼのファミリーのキナーゼ、特にc-srcキナーゼ(IC_{50} 、例えば、1から10mM)およびc-erbB2キナーゼ(HER-2)、およびセリン/スレオニンキナーゼ、例えばタンパク質キナーゼCも阻害し、その総て、ヒト細胞を含む哺乳類細胞の生育調節および形質転換に役割を担う。

c-erbB2-チロシンキナーゼ(HER-2)の阻害は、例えば、EGF-R-PTK(C. House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363-367(1984)参照)に使用した方法と同様に測定できる。c-erbB2キナーゼは単離でき、その活性は、それ自体既知のプロトコールで、例えばT. Akiyama et al., Science 232, 1644(1986)に従って測定できる。

上皮増殖因子(EGF)に対するレセプターのチロシンキナーゼ活性または他の記載のタンパク質チロシンキナーゼを阻害する式Iの化合物は、従って、例えば、良性または悪性腫瘍の処置に有用である。それらは、有効な腫瘍退行および腫

瘍転移の形成および微小転移の生育の予防に有効である。それらは、特に上皮過増殖(乾癬)の場合、上皮特性の腫瘍形成、例えば乳癌の処置および白血病に使用できる。加えて、式 I の化合物は、数個のまたは特に、個々のタンパク質チロシンキナーゼおよび/または(更に)タンパク質セリン/スレオニンキナーゼが関与する限り、肺、腸および皮膚の腫瘍疾患の処置および免疫系の疾患の処置に使用できる;これらの式 I の化合物は、数個の、または特に 1 つのタンパク質チロシンキナーゼ(類)および/または(更に)タンパク質セリン/スレオニンキナーゼによるシグナル伝達が関与する限り、中枢または末梢神経の疾患の処置にも使用できる。

一般に、本発明はまた記載のタンパク質キナーゼの阻害における式 I の化合物の使用にも関する。

本発明の化合物は、単独でおよび他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて、例えばポリアミン合成の酵素の阻害剤、タンパク質キナーゼ C の阻害剤、他のチロシンキナーゼの阻害剤、サイトカイン、負の生育調節剤、例えば TGF- β または IFN- β 、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲンおよび/または細胞増殖抑制剤と共に使用できる。

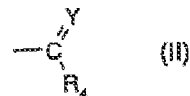
下記の本発明の好ましい主題の場合、一般的定義は、適当であり、好都合であるとき、最初に記載のより具体的な定義に置き換え得る。

好ましいのは、式中、
m は 0 から 3 まで (3 を含む) の整数、
v は 0 または 1、
R は水素または低級アルキル、
R_i はハロゲン、または低級アルキル (非置換またはハロゲン、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイルによりまたは N-ジ低級アルキル-カルバモイルにより置換されている) であり、数個のフェニル置換基 R_i が存在する時、置換基は互いに同一または異なることが

可能である、および

a) R_2 は水素および R_3 は

α) 式II



(式中、Yは酸素または硫黄および

R_4 は

α α) アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニルアミノによりまたはベンジルアミノにより置換されている)であり、置換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β) フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミ

ノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ) フェニル、またはフリル、チエニルおよびピリジルから選択される、環炭素原子を介して結合した単環式ヘテロシクリル、基 R_4 に存在するフェニル基は、非置換またはニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキル-カルバモイル、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の基で置換され、フェニル置換基に存在する数個の置換基は、互いに同一または異なることが可能である)

の基、

β) 5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは下記のもので置換された低級アルキル

β α) ピリジル、チエニル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、フリルおよびテトラゾリルからなる群から選択され、環炭素原子を介して結合した非置換ま

たは低級ーアルキルー置換単環式ヘテロシクリル、

β β) 下記のもので置換されたフェニル

i) フェニル、

ii) 非置換またはクロロー置換フェノキシまたは

iii) テトラゾリル、ピリジルおよびチアゾリルからなる群から選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級ーアルキルー置換単環式ヘテロシクリル、

β γ) ナフチル、

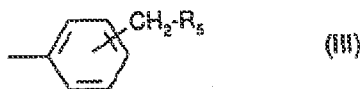
β δ) 3 から 8 環員を有するシクロアルキル(非置換または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルにより置換)、または

β ϵ) アミノ、低級アルキルアミノ、ジー低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 ーフェニルーウレイド、 N^3 ー低級アルキルーウレイド、 N^3 , N^3 ージ低級アルキルーウレイド、アミノー低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミ

ノー低級アルカノイル)ーアミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノー低級アルカノイル)ーアミノ、プロリルーアミノ、(Nー低級アルコキシカルボニループロリル)ーアミノ、 N^3 ー低級アルキルーチオウレイド、 N^3 ーフェニルチオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたはフロイルアミノ、

フェニル基を含むセクション β ϵ) で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,Nージ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Nー低級アルキルーカルバモイル、N,Nージ低級アルキルーカルバモイルによりまたは低級アルキルにより置換されている、または

γ) 式III



(式中、 R_5 がカルボキシー低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキルウレイド、 N^3 , N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-チオウレイド、アミノ-低級アルカノイル-アミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、ヒドロキシ-低級アルカノイルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはアミジノ)

の基、

γ)ピリジル、または

ε)低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級-アルキル-置換ベンゼンスルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、1,2-エチレン、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ペンタン-1,5-ジイル、3-(3-アミノ-プロピオニル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、2-アミノブタン-1,4-ジイル、1-アミノメチル-ブタン-1,4-ジイル、1-ヒドロキシメチル-ブタン-1,4-ジイル、3-ヒドロキシペンタン-1,5-ジイル、1-ヒドロキシ-ヘキサン-1,5-ジイル、3-(2-アミノ-エチル)-ペンタン-1,5-ジイル、3-アザペンタン-1,5-ジイル($-CH_2CH_2-NH-CH_2-CH_2-$)、3-アザ-2,4-ジメチル-ペンタン-1,5-ジイル($-CH_2-CH[CH_3]-NH-CH[CH_3]-CH_2-$)、3-アミノ-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル($-CH_2-CH_2-N[NH_2]-CH_2-CH_2-$)、1-アザペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-トルイルアミノカルボニル-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(メチルアミノチオカルボニル)-ペンタン-1,

5-ジイル、1-アザ-1-(tert-ブチルアミノ-カルボニル)-ペンタン-1,5-ジイル、1-アザ-1-(シクロヘキシルアミノカルボニル)-ペンタン-1,5-ジイル、3-アザ-1-ヒドロキシ-ヘプタン-3,7-ジイル、3-アザ-1-シアノヘプタン-3,7-ジイル、1-アミノ-3-アザ-ヘプタン-3,7-ジイル、3-(2-アミノ-エチル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル(-CH₂-CH₂-N[-CH₂-CH₂-NH₂]-CH₂-CH₂-)、1-カルバモイル-ブタン-1,4-ジイル、2-ホルミルアミノ-ペンタン-1,4-ジイル、2-アザ-ブタジエン-1,4-ジイル(-CH=CH-N=CH-)、2-アザ-3-ヒドロキシメチル-ブタジエン-1,4-ジイル(-CH=C[CH₂OH]-N=CH-)、2-アザ-1-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-フェニル-アミノ)-ヘプタン-2,7-ジイル{- (CH₂)₄-N[CH(OH)-NH-C₆H₄-OCH₃]-}、3-オキサ-ペンタン-1,5-ジイル、N-低級アルコキシカルボニル-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、N-(C₁-C₁₂ アルカノイル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、N-ベンゾイル-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイルまたはN-(ピリド-2-イル-カルボニル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル

である式 I の誘導体、および塩、溶媒和物およびその互変体である。

特に好ましいのは、式中、

m は 0 から 2 (2 を含む) の整数、

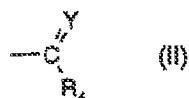
v は 0 または 1、

R は水素または低級アルキル、

R₁ はハロゲンまたは低級アルキル、数個のフェニル置換基 R₁ が存在する場合、これらの置換基は互いに同一または異なることが可能である、および

a) R₂ は水素および R₃ は

α) 式 II



(式中、Yは酸素または硫黄および

R₄は

α α)非置換C₄—C₇アルキルまたは低級アルキル基(非置換またはアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニルアミノによりまたはベンジルアミノにより置換)であり、置換基を含んで、4から20炭素原子を含む、

α β)フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、または4から11炭素原子を有するアルキルアミノ、または

α γ)フェニル、またはフリル、チエニルおよびピリジルから選択され、環炭素原子を介して結合した単環式ヘテロシクリル、基R₄に存在するフェニル基は、非置換またはハロゲン、メチレンジオキシおよび低級アルキルからなる群から選択される一個またはそれ以上の基で置換されており、フェニル置換基に存在する数個の置換基は、互いに同一または異なることが可能である)

の基

β)5から12炭素原子を有する非置換アルキルまたは下記のもので置換されている低級アルキル

β α)ピリジル、チエニル、チアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、フリルおよびテトラゾリルから選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級—

アルキル—置換単環式ヘテロシクリル、

β β)下記のもので置換されたフェニル置換

i)フェニル、

ii)非置換またはクロロ—置換フェノキシまたは

iii)テトラゾリル、ピリジルおよびチアゾリルから選択され、環炭素原子を介して結合した非置換または低級—アルキル—置換単環式ヘテロシクリル、

β γ)ナフチル、

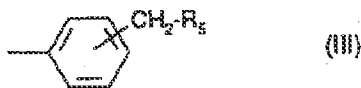
β δ)3から8環員を有するシクロアルキル(非置換または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルにより置換)、または

β ϵ)アミノ、低級アルキルアミノ、ジ—低級アルキルアミノ、低級アルカノイ

ルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルウレイド、アミノ-低級アルカノイルアミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)アミノ、 N^3 -低級アルキル-チオウレイド、 N^3 -フェニル-チオウレイド、シアノ、グアニジノ、アミジノ、トルエンスルホニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノまたはフロイルアミノ、

フェニル基を含むセクション β ϵ) で記載の基は、非置換またはフェニル基をハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノまたは低級アルキルで置換されている、または

γ) 式III



(式中、 R_5 がカルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3 -(クロロフェニル)-ウレイド、 N^3 -(低級アルコキシフェニル)-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-

ウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキル-ウレイド、 N^3 -低級アルキル-チオウレイド、アミノ-低級アルカノイル-アミノ、(低級アルコキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)-アミノ、(ベンジルオキシカルボニルアミノ-低級アルカノイル)アミノ、プロリル-アミノ、(N-低級アルコキシカルボニル-プロリル)-アミノ、ヒドロキシ-低級アルカノイル-アミノ、ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、スクシンイミド、フタルイミド、グアニジノまたはアミジノ)

の基、

δ) ピリジル、または

ϵ) 低級アルカンスルホニルまたは非置換または低級-アルキル-置換ベンゼン

スルホニル、または

b) R_2 および R_3 は共に

ジ-低級アルキルアミノ-メチレンアミノ、3-オキサ-ペンタン-1,5-ジイル、N-低級アルコキシカルボニル-3-アザペンタン-1,5-ジイル、N-(C_1-C_{12} アルカノイル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル、N-ベンゾイル-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイルまたはN-(ピリド-2-イル-カルボニル)-3-アザ-ペンタン-1,5-ジイル

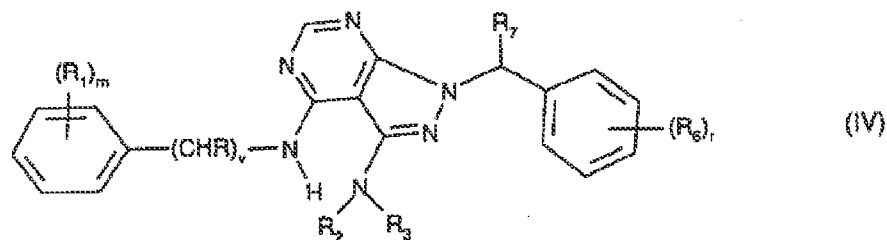
である式 I の誘導体およびその塩、溶媒和物および互変体である。

最も好ましいのは、実施例に記載の式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

式 I の化合物およびその塩、溶媒和物および互変体は、それ自体既知の方法で製造できる。

本発明の製造法は下記の通りである：

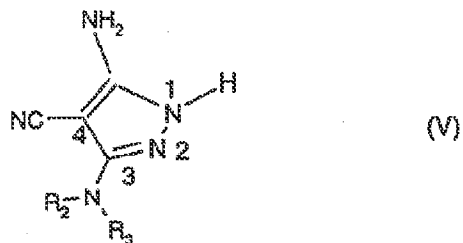
a) 式 IV



〔式中、 R_7 は水素またはメチル、 R_6 は 1 から 3 炭素原子を有するアルコキシまたはニトロ、 r は 0 から 2 の整数、および他の置換基および記号は上記で定義の通り〕

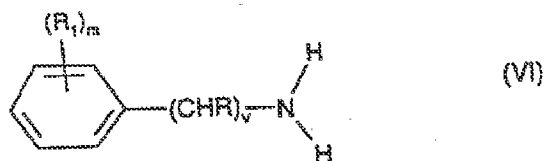
の化合物を適当なルイス酸で処理する、または

b) 式 V



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

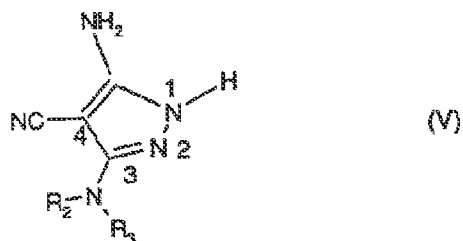
の化合物を、式VI



〔式中、v は 1 および他の記号は上記で定義の通り〕

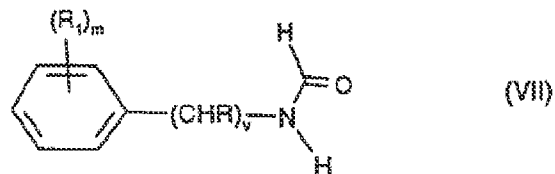
のアミンまたはその塩と、ギ酸存在下で反応させる、または

c) 式V



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

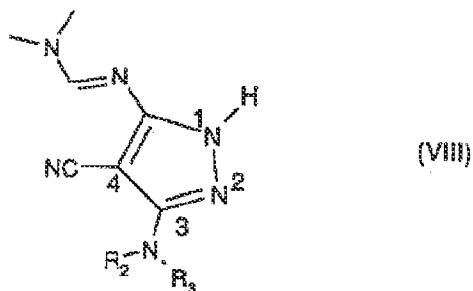
の化合物を式VII



〔式中、v は 1 および他の記号は上記で定義の通り〕

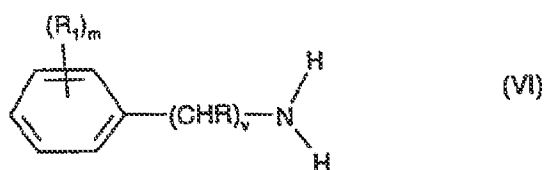
のホルムアミドと反応させる、または

d) 式VIII



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

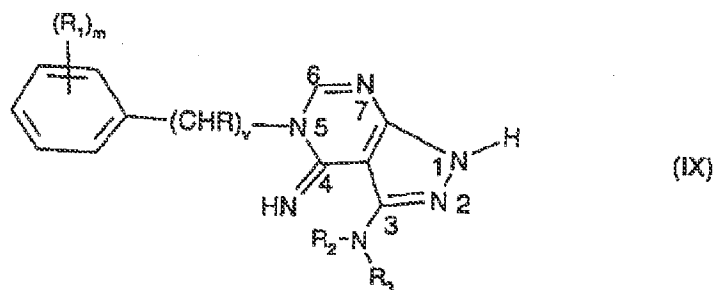
の化合物を、式VI



〔式中、v は 0 または 1 および他の記号は上記で定義の通り〕

のアミンまたはその塩と反応させる、または

e) 式IX



〔式中、v は 0 および他の記号は上記で定義の通り〕

の化合物をジムロス転移の条件下に付す、および

所望の場合、方法a)からe)で得られる式Iの化合物を塩に変換し、または得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物に変換する。

式Iの化合物の他の可能な製造法は、実施例部分で例示して説明し、当業者には、実施例を一般化し、専門知識を使用することにより明白である。

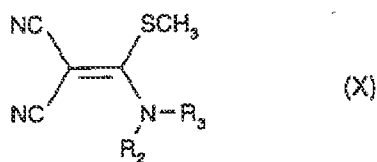
これらの方法変法および出発物質の製造法は、下記に詳述する：

一般的注意：必要であれば、出発物質の干渉官能基を、反応前にそれ自体既知の

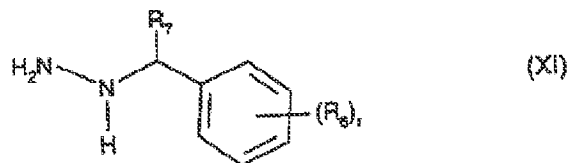
方法で、反応が完了した時に再び除去される容易に除去できる保護基で保護する。

方法a)： R_7 が水素である場合、適当なルイス酸は特に塩化アルミニウムである。反応を不活性有機溶媒、例えば炭水化物、例えば好ましくは芳香族炭水化物、例えば特にベンゼンまたはトルエン中、室温(約20℃)から+200℃の温度で、必要であれば保護的ガス、例えばアルゴン下、および／または加圧下、好ましくは使用した溶媒の沸点で、即ち還流下で行う。 R_7 がメチルである場合、反応混合物は好ましくはポリリン酸と沸騰させる。

式IVの出発物質は下記のように得る：最初に式X

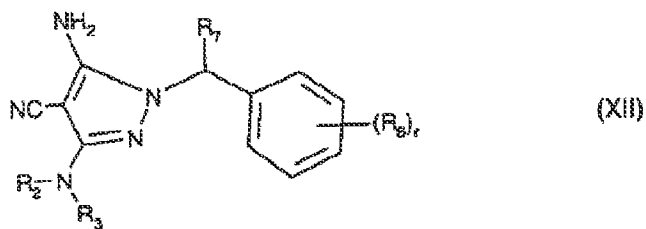


の化合物を、式IX



〔式中、 R_7 は水素またはメチル、 R_6 は1から3炭素原子を有するアルコキシまたはニトロおよびrは0から2の整数〕

のヒトラジン誘導体またはその塩と反応させ、式XII

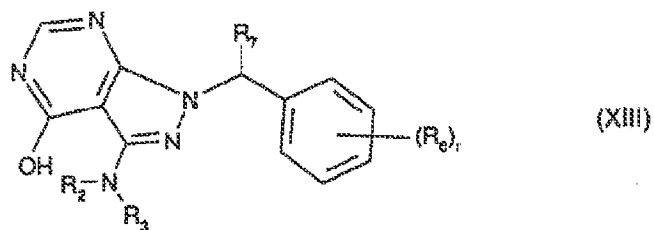


〔式中、置換基は上記で定義の通り〕

を形成させる。例えば、出発物質として二塩酸塩の形の式XIのヒトラジン誘導体のメタノール性溶液に、最初に、冷却しながら、例えば氷で、メタノール性ナト

リウムメタノレート溶液および次いで、室温で、適当な無水アルコール、例えば無水エタノール中の式Xの化合物の溶液を添加する。反応混合物を次いで数時間加熱還流させる。

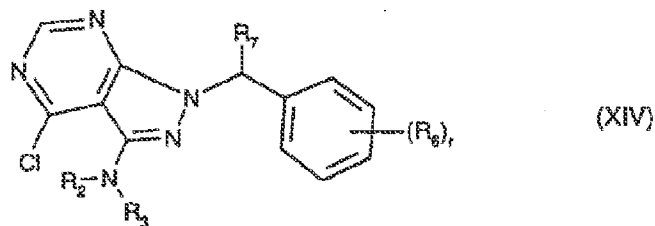
得られる式XIIの化合物を、ギ酸と反応させ、ピリミジン環の形成を伴い、式XIII



〔式中、置換基は上記で定義の通り〕

の化合物を形成させる。好ましくは、式XIIの化合物を、数時間85%水性ギ酸中で加熱還流する。

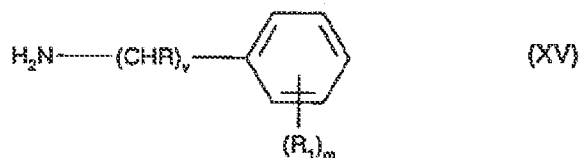
式XIIIの化合物から、塩化ホスホリル(オキシ塩化リン、 POCl_3)または三塩化リン(PCl_3)を、ヒドロキシ基を塩素に置換し、式XIV



〔式中、置換基は上記で定義の通り〕

の化合物を得る。好ましくは、式XIIIの化合物を、数時間、塩化ホスホリル中、保護的ガス、例えばアルゴン下で加熱還流する。

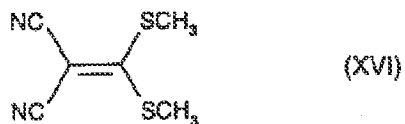
次いで、式XV



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

のアニリン誘導体を、好ましくは適当な溶媒、例えば適当なアルコール、例えばエタノール中、保護的ガス、例えば窒素下、上昇した温度、例えば還流下で反応させ、所望の式IVの出発物質を形成する。

式Xの出発物質は、例えば、式XVI



の3,3-ビスメチルメルカプト-2-シアノアクリロニトリルを、式XVII



〔式中、記号は上記で定義の通り〕

のアミノと反応させて得る。上記式XVIの3,3-ビス-メチルメルカプト-2-シアノアクリロニトリルは、“2,2-ビス-メチルメルカプト-1-シアノアクリロニトリル”と、R. GompperおよびW. Töpel, Chem. Ber. 95, 2861-2870、特に2868頁、真中で呼ばれ、5から20℃の温度で、式CH₂(CN)₂のマロン酸ジニトリルと二硫化炭素の間の、メタノール中のナトリウムメタノラート存在下での付加反応、続くこのようにして得た中間体の硫酸ジメチルによるメチル化により製造できる。

方法b)：式VIの出発物質は、塩形、例えば酢酸塩の形で使用できる。ギ酸に加えて、更なる酸、例えば氷酢酸の添加が可能である。反応は、上昇した温度、好ましくは100から250℃、例えば特に200℃で行う。

式Vの出発物質は、式Xの化合物から、適当な溶媒中、例えば適当なアルコール、例えば特にメタノール、例えば還流温度でのヒドラジンとの反応により得る。

方法c)：反応は、上昇した温度、好ましくは100から250℃、例えば特に200℃で、溶媒の存在下、または可能な場合、非存在下(即ち式VIIの誘導体が同時に溶媒としても働くことができる)で行う。

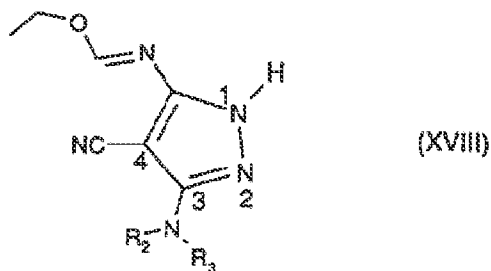
方法d)：反応は、上昇した温度、好ましくは50から180℃、例えば特に120℃で、溶媒の存在下、または可能な場合、非存在下(即ち式VIのアミン誘導体が同時に溶媒としても働くことができる)で行う。vが0の場合、式VIのアミン誘導体は、好ましくは塩の形、例えば塩酸塩の形で使用する。vが1の場合、式VIのアミン誘導体は、好ましくは遊離アミンの形で使用する。

式VIIIの出発物質は、式Vの化合物から、適当なジメチルホルムアミドアセタール、例えばN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールとの、適当な溶媒、例えば、適当な芳香族炭化水素、例えば特にトルエン中、上昇した温度、好ましくは50から180℃、例えば特に還流下での反応により得る。

方法e)：ジモルス転移は、上昇した温度、例えば70から200℃、好ましくは80から150℃、例えば還流下で、適当な水-含有溶媒混合物、例えば水と適当なエーテル、例えば環状エーテル、例えばジオキサンとの混合物、例えば1：1の容量比のジオキサン／水混合物中で行う。

式IXのイミンは、例えば、式Vの化合物から、下記の2段階で得る：

第1段階において、式Vの化合物を、式 $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ のオルトフマル酸トリエチルと反応させ、式XVIII



[式中、記号は上記で定義の通り]

のエトキシメチレンアミノ化合物を得る。

反応は、上昇した温度、好ましくは50から180℃、例えば特に120℃で行い、オルトフマル酸トリエチルは同時に溶媒としても働く。反応により形成したエタノールは、連続的に混合物から蒸留する。

第2段階において、得られる式XVIIIの化合物を式VI(式中、vは0または1および他の記号は上記で定義の通り)のアミンと反応させ、所望の式IXのイミンを形成する。本反応は、適当な溶媒、例えば適当なアルコール、例えばアルカノー

ル、例えば特にエタノール中、上昇した温度、好ましくは50から180℃、例えば特に70から120℃、例えば還流温度で行う。

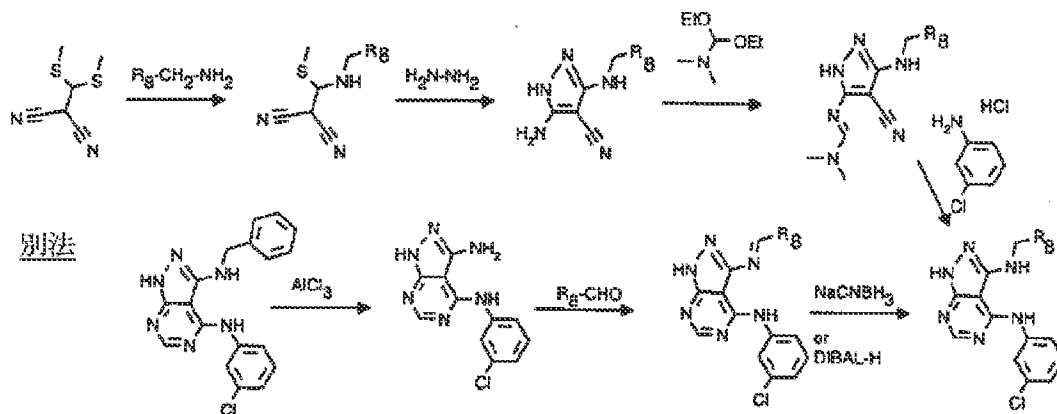
あるいは、式IXのイミンは、直接式VIIの化合物から、式VIのアミン[方法d)と同じ]と反応させて、式Iの最終生産物の混合物として得られる。本反応は、適当な溶媒、例えば適当なアルコール、例えばアルカノール、例えば特にエタノール中、上昇した温度、好ましくは50から180℃、例えば特に70から120℃、例えば還流温度で行う。

式Iの化合物の酸付加塩は、それ自体既知の方法で、例えば酸または適当なアニオン交換試薬との処理により得る。

酸付加塩は、遊離化合物に、慣用法で、例えば適当な塩基性試薬との処理により変換できる。

異性体の混合物は、個々の異性体に、それ自体既知の方法で、例えば分別結晶化、クロマトグラフィー等により分割できる。

以下の反応スキームは、ある式Iの化合物の合成の可能な方法を説明する：



一般的反応条件：

本方法で得られる、塩形成特性を有する遊離の式Iの化合物は、その塩にそれ自体既知の方法で、例えば酸または適当なその誘導体での処理、例えば当該酸の、適当な溶媒、例えばエーテル、例えば環状エーテル、特にジオキサンまたはより特にテトラヒドロフラン中に溶解した式Iの化合物への添加により塩に変換できる。

本発明の方法で得られる異性体の混合物は、個々の異性体に、それ自体既知の

方法で分割できる：ラセミ体、例えば、所望の純粋塩形成試薬との塩の形成およびこのようにして得たジアステレオ異性体混合物の、例えば分別結晶化による分割。

上記の反応方法は、それ自体既知の方法で、溶媒または希釈剤の非存在下、または通常存在下で、好ましくは、これらの溶媒または希釈剤は、使用する試薬およびそのための溶媒に対して不活性であり、触媒、縮合剤(例えば五酸化リン)または中和剤、例えば塩基、特に窒素塩基、例えばトリエチルアミン塩酸塩の非存在下または存在下、反応および／または反応物の性質に依存して、低下した、通常のまたは上昇した温度、例えば約 -80°C から約 200°C 、好ましくは約 -20°C から約 150°C 、例えば使用する溶媒の沸点で、大気圧中または密閉容器中、所望により加圧下で、および／または不活性雰囲気下、例えば窒素雰囲気下で行うことができる。

下記に特記の反応条件が好ましい。

溶媒および希釈剤は、例えば、水、アルコール、例えば低級アルキル水酸化物、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたは特にブタノール、ジオール、例えばエチレングリコール、トリオール、例えばグリセロール、またはアリールアルコール、例えばフェノール、酸アミド、例えばカルボン酸アミド、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアヤトアミドまたは1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、カルボン酸、特にギ酸または酢酸、無機酸のアミド、例えばヘキサメチルリン酸トリアミド、エーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、または環状エーテル、例えばジエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル、ハロゲン化炭化水素、例えばハロ低級アルカン、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、ケトン、例えばアセトン、ニトリル、例えばアセトニトリル、酸無水物、例えば無水酢酸、エステル、例えば、酢酸エチル、ビスアルカンスルフィン、例えばジメチルスルフォキシド、窒素ヘテロ環、例えばピリジン、炭化水素、例えば低級アルカン、例えばヘプタン、または芳香族化合物、例えばベンゼン、トルエンまたはキシレン(類)、またはこれらの溶媒の混合物であり、上記反応に関してどの溶媒が適当であるか選択することは可能である。

慣用法は、得られる式 I の化合物またはその塩の後処理、例えば過剰な反応物の溶媒和分解；再結晶；クロマトグラフィー、例えば分取、イオンまたはゲルクロマトグラフィー；無機および有機溶媒相の間の分配；1回または複数回抽出、特に、酸性化後、または塩基性または塩濃度の増加後；吸湿性塩での乾燥；蒸解；濾過；洗浄；溶解；エバポレーションによる濃縮(必要であれば真空または高真空下)；蒸留；結晶化、例えば油状形または得られる化合物または母液からの、最終生産物の結晶で種品添加することもまた可能である；または反復しても使用し得る、記載の後処理工程の2個またはそれ以上の組み合わせ等。

出発物質および中間体は純粋形で、例えば直前に記載の後処理後、部分的に純粋な形またはあるいは、更に処理することなく、例えば粗生産物の形で使用できる。

その塩を含む化合物は、水和物の形で得られ、またはその結晶は、例えば、結晶化に使用した溶媒を含み得る。本発明はまた式 I の化合物および本発明の一部として記載した出発物質のこのような水和物または溶媒和物にも関する。

式 I の化合物の遊離形と塩の形の密接な関係から、遊離化合物またはその塩に関する上記および下記の記載は、適当であり、好都合であるとき、化合物が塩形成基を含む限り、塩または遊離化合物をそれぞれ含むと理解される。同じことが水和物および溶媒和物にも当てはまる。

本発明の方法において、最初に特に有用であると記載した新規の式 I の化合物をもたらす出発物質を使用するのが好ましい。

本発明は、また方法の任意の段階で中間体として得られる化合物を出発物質として使用して残りの過程を行うか、または出発物質が、反応条件下で製造させるか、または誘導体、例えば、その塩の形で使用される形の方法にも関する。

本発明の式 I の化合物の医薬組成物、その製造法およびこれらの化合物を活性成分として含む組成物

本発明は、また式 I の化合物を活性成分として含む医薬組成物、および特に最初に記載の疾病の処置に使用できるものにも関する。特に好ましいのは、経腸、例えば経鼻、バツカル、直腸または特に経口投与用、および非経腸、例えば静脈内、筋肉内または皮下投与を、温血動物、特にヒトにするための組成物である。

組成物は、活性成分それ自体または好ましくは薬学的に許容される担体と共に含む。活性成分の投与量は、処置すべき疾病、および種、年齢、体重および個々の条件、個々の薬物動態状態および投与形態に依存する。

本発明は、またヒトまたは動物の治療的処置法に使用するための医薬組成物、その製造法(特に腫瘍処置における試薬として)および腫瘍疾病、特に上記のものの処置法にも関する。

好ましいのは、タンパク質キナーゼの阻害に有効な量の式 I の化合物、または塩形成基が存在する場合、その塩を、少なくとも一つの薬学的に許容される担体と共に含む、タンパク質キナーゼの阻害に反応する疾病、特に乾癬または腫瘍に罹患した温血動物、特にヒトに投与するのに適した医薬組成物である。

医薬組成物は、約 1 % から約 95 % 活性成分を含む、1 回投与形では好ましくは約 20 % から約 90 % 活性成分および 1 回投与形以外では好ましくは約 5 % から約 20 % 活性成分を含む。単位容量形は、例えば、糖衣錠、錠剤、アンプル、バイアル、坐薬またはカプセルである。他の投与形は、例えば、軟膏、クリーム、ペースト、フォーム、チンキ、リップスティック、飴形、スプレー、分散剤等である。例は、約 0.05 g から約 1.0 g の活性成分を含むカプセルである。

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば慣用の混合、粒状化、糖付加、溶解または凍結乾燥法製造する。

活性成分の溶液およびまた懸濁液または分散剤、特に等張性水性溶液、分散剤または懸濁液を好ましくは使用し、例えば、活性成分単独または担体、例えば、マンニトールを含む凍結乾燥組成物の場合、このような溶液、懸濁液または分散剤に使用前に製造することが可能である。医薬組成物は滅菌し得および／または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および／または乳化剤、溶解剤、浸透圧調製用塩および／または緩衝剤を含み得、およびそれ自体既知の、例えば慣用の溶解または凍結乾燥法で製造する。該溶液または懸濁液は、粘性増加物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含み得る。

油中の懸濁液は、油成分として、注射目的に慣用的な植物、合成または半合成油を含む。特に、酸性分として、8 から 22、特に 12 から 22 炭素原子を含む。

む長鎖脂肪酸、例えばラウリル酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、また対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸またはリノレン酸を有する液体脂肪酸エステルを、所望の場合、抗酸化剤、例えばビタミンE、 β -カロテンまたは3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンを添加して含む。これらの脂肪酸エステルのアルコール性分は、最大6炭素原子であり、おおよそモノーまたはポリ-ハイドリック、例えばモノ、ジ-またはトリ-ハイドリック、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールまたはペンタノールまたはそれらの異性体であるが、特にグリコールおよびグリセロールである。以下の脂肪酸エステルの例を、従って特記する：オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、“Labrafil M2375”（ポリオキシエチレングリセロールトリオレエート、Gattefossé, Paris）、“Labrafil M1944CS”（不飽和ポリ糖付加グリコール、

杏仁油のアルコール分解により製造し、グリセリドおよびポリエチレングリコールエステルを含む；Gattefossé, France）、“Labrasol”（飽和ポリ糖付加グリセリド、TCMのアルコール分解により製造し、グリセリドおよびポリエチレングリコールエステルを含む；Gattefossé, France）および／または“Miglyol 812”（ C_8 から C_{12} の鎖長の飽和脂肪酸のトリグリセリド、Huls AG, Germany）であるが、特に植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ダイズ油およびより特にピーナッツ油である。

注射用組成物は、滅菌条件下で慣用的に製造する；同様なことが、組成物の、例えば、アンプルまたはバイアルへの挿入および容器の密封にも当てはまる。

経口投与用医薬組成物は、例えば、活性成分を1個またはそれ以上の固体担体と混合し、所望の場合得られる混合物を粒化し、混合物または顆粒を処理して、所望の場合、おおよそ必要な場合、更なる添加剤の添加により、錠剤または糖衣錠コアを形成する。

適当な担体は特に充填剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム

、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、およびまた結合剤、
例

えば澱粉、例えばトウモロコシ、小麦、米またはジャガイモ澱粉、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および／または、所望の場合、崩壊剤、例えば上記澱粉、またカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、またはアルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。更なる賦形剤は、特に流動調節剤および滑沢剤、例えば珪酸、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、および／またはポリエチレングリコール、またはその誘導体である。

糖衣錠コアは、適当な、所望により腸溶性コーティングを提供され、それは、とりわけアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含み得る濃縮糖溶液、または適当な有機溶媒または溶媒混合物中のコーティング溶液、または、腸溶性コーティングのために、溶液の適当なセルロース製剤、例えばフタル酸アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液を使用する。着色剤または色素を、錠剤または糖衣錠コーティングに、例えば同定の目的または異なる量の活性成分の指示のために添加し得る。

経口投与可能医薬組成物は、またゼラチンから成る乾燥充填カプセルおよびまたゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールから成る軟、密封カプセルにを含む。乾燥充填カプセルは、活性成分を顆粒の形で、例えば充填剤、例えばトウモロコシ澱粉、結合剤および／または滑沢剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、および所望により、安定化剤との混合物で含む。軟カプセルにおいて、活性成分は好ましくは適当な液体賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールまたはエチレンの脂肪酸エステルまたはプロピレングリコール中に溶解または懸濁し、それに安定化剤および、例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル型の界面活性剤もまた添加し得る。

他の経口投与形は、例えば、活性成分を、例えば、懸濁形でおおよそ約5%から20%、好ましくは約10%の濃度で含む、または適当な1回量を、例えば、5または10mlのメジャーで投与した場合に提供する同じ濃度の、慣用法で製造し

たシロップである。また適当なのは、例えば、ミルク中のシェーキの製造のための、例えば粉末または液体濃縮剤である。このような濃縮剤は、1回投与量でまたパッケージし得る。

適当な直腸投与可能医薬組成物は、例えば、活性成分および坐薬基剤の組み合わせの坐薬である。適当な坐薬基剤は、例えば、天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールである。

非経腸投与のために、水溶性形、例えば水溶性塩の形の活性成分の水溶液、または粘性増加物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび／またはデキストランおよび、所望の場合、安定化剤を含む、水性注射用懸濁液が特に好ましい。所望により、賦形剤と一緒に、活性成分は、または凍結乾燥形でもあり得、適当な溶媒の添加により非経腸投与前に溶液にできる。

本発明はまた上記の病理的状态、特に、タンパク質キナーゼの阻害に反応するこのような疾病の処置の手順または方法にも関する。式Iの化合物は、予防的にまたは治療的に、それ自体または医薬組成物の形で、好ましくは該疾病に対する有効量で、このような処置を必要とする温血動物、例えばヒトに投与でき、化合物は、特に医薬組成物の形で投与使用する。このような処置において、約70kgの体重の個体は、一日量約0.1gから約5g、好ましくは0.5gから約2gの式Iの化合物を投与される。

以下の実施例は、本発明を説明する。

特記しない限り、溶媒の互いの比率は、容量部(v/v)である。

略名および略語は以下の意味を有する：

HPLC 勾配：

grad_{20-100/20} 20分にわたるb)中のa)の20%→100%。

grad₂₀₋₁₀₀ 13分にわたるb)中のa)20%→100%+5分、100%a)。

grad₅₋₄₀ 7.5分にわたるb)中のa)5%→40%+7分、40%a)。
 溶離剤a):アセトニトリル+0.05%TFA;溶離剤b):水+0.05%TFA。
 カラム(250×4.6mm)は逆相物質C₁₈-Nucleosil(5μm平均粒子サイズ、
 オクタデシルシランで共有結合的に誘導体化したシリカゲル、Macherey&Nagel
 、
 Düren, FRG)。254nmでのUV吸収による検出。保持時間(t_{ret})は分で示

す。流速:1ml/分。

略語:

abs.	完全(無水)
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
食塩水	飽和塩化ナトリウム溶液
DIABAL-H	ジイソブチルアルミニウムハイドライド、塩化メチレン中1.00M
D I P E	ジイソプロピルエーテル
D M E U	1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン
D M F	ジメチルホルムアミド
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析法
H V	高真空
min	分
FAB-MS	高速原子衝撃質量分析法
N M M	N-メチルモルホリン
R T	室温
R V	ロータリーエバポレーター
sat.	飽和
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン(ナトリウム/ベンゾフェノンで溶解)

特記しない限り、以下の実施例に記載の結晶(m.p. >約80℃)中間体および最終生産物は、高真空下で、60℃から最大120℃で6時間から最大24時間乾燥させた。

実施例1：除湿しながら、 $171\ \mu\text{l}$ ($0.84\ \text{mmol}$)のピバロン酸無水物を、 0°C で $200\ \text{mg}$ ($0.767\ \text{mmol}$)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ビリミジンの $4\ \text{ml}$ のピリジン/塩化メチレン(1:1)中の懸濁液に添加し、RTで3日間攪拌する。得られる濃厚懸濁液を濾過する。残渣を塩化メチレンで洗浄し、乾燥させ、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ビリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 15.0 ；FAB-MS($\text{M} +$

H) = 345

出発物質は下記のように得る：

ステップ1.1： $43.6\ \text{ml}$ ($400\ \text{mmol}$)のベンジルアミンを、 $68.4\ \text{g}$ ($400\ \text{mmol}$)の3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-シアノアクリロニトリル(May bridge)の $400\ \text{ml}$ の酢酸エチル中の懸濁液に添加する。透明溶液をゆっくり 70°C ($\rightarrow\text{MeSH}$ の発生!)まで加熱し、室温で 1.5 時間攪拌し、RTに冷却し、蒸発により濃縮し、結晶性3-ベンジルアミノ-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルを得る；

$^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD) 7.36 (m, 5 H), 4.77 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H)。

ステップ1.2： $24\ \text{ml}$ ($0.48\ \text{mol}$)のヒドラジン水和物を、 $92\ \text{g}$ ($0.4\ \text{mol}$)の3-ベンジルアミノ-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルの $400\ \text{ml}$ のメタノール中の溶液に滴下し、温度は 40°C に上昇する。反応混合物をゆっくり加熱して沸騰させ($\rightarrow\text{MeSH}$ の発生!)、2時間沸騰させ、RTに冷却し、蒸発により、 $\approx 200\ \text{ml}$ の残量まで濃縮する。ジエチルエーテルでの

希釈、濾過およびジエチルエーテルでの洗浄により、5-アミノ-3-ベンジルアミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル[Spectrochimica Acta, 47A, 1635(1991)]を得る；m.p. $150-152^\circ\text{C}$ ；TLC： $R_f=0.41$ (酢酸エチル)。

ステップ1.3：窒素雰囲気下、 $74.3\ \text{g}$ ($348\ \text{mmol}$)の5-アミノ-3-ベン

ジルアミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの1.0リットルのトルエン中の溶液を、還流下で2時間、70.1ml(95%；409mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールと沸騰させる。RTへの冷却、吸引濾過およびジエチルエーテルでの洗浄により、N'-(3-ベンジルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジンを得る；m.p. 197-200℃；TLC：R_f=0.50(酢酸エチル)。

ステップ1.4：60g(0.47mol)の3-クロロアニリンを255ml(0.56mol)の2.2Nメタノール性HClに溶解する。濃縮および残渣のジエチルエーテル中での攪拌により、濾過および乾燥後、3-クロロアニリン塩酸塩を得る。

ステップ1.5：除湿しながら、79.2g(295mmol)のN'-(3-ベンジルア

ミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジンを700mlのメタノールに懸濁する；60.6g(369mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩を添加し、混合物を還流下で22時間沸騰させる。得られる黄色反応溶液を $\approx 50^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2リットルの氷水、200mlのsat. NaHCO₃溶液および1リットルの酢酸エチルに注ぐ。水性相を分取し、酢酸エチルで2回抽出する。有機相を、2回水、sat. NaHCO₃溶液、水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発により、 ≈ 1.5 リットルの残量まで濃縮

する。種品添加および300mlのジエチルエーテルでの希釈により、結晶性3-ベンジルアミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 214-217℃；TLC：R_f=0.29(酢酸エチル：ヘキサン=1：1)。

ステップ1.6：75.8g(216mmol)の3-ベンジルアミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの1.5リットルのベンゼン中の懸濁液で出発して、いくつかの溶媒は水を除く目的で蒸留する。次いで、除湿しながら、懸濁液を、84gの塩化アルミニウム(Fluka、Buchs/Switzerland)の500mlのベンゼン溶液に添加し、80℃で2.5時間加熱する。反応混

合物をRTに冷却し、上清ベンゼン相を2kgの氷水(緑色油状物の後ろの残り)に注ぎ、分離した固体を吸引濾過し、水で激しく洗浄する(→K₁)。ロータリーエバポレーターを使用して、ベンゼンを濾液から蒸発させ、後に残った水性相を、1kgの氷と共に緑色油状残渣に添加し、40℃で2時間加水分解する。結晶性生産物を吸引濾過して水で洗浄する(→K₂)。K₁およびK₂を1リットルのメタノールに取りこみ、4N水性HClに取りこみ、部分的に蒸発により濃縮する。水を添加してメタノールを完全に留去する。結晶を濾取して水で洗浄する。同じ精製法を、半飽和Na₂CO₃溶液/メタノールおよび水/メタノールを使用して繰り返す。50℃でメタノール中の攪拌、ジエチルエチルでの沈殿、濾過および乾燥により、3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 232-234℃；TLC：R_f=0.50(酢酸エチル)。

実施例2：実施例1と同様にして、197mg(0.84mmol)の安息香酸無水物を、

0℃で200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の4mlのピリジン/塩化メチレン(1:1)溶液に添加し、6時間、0℃で、最後に16時間、RTで反応させ、3-ベンゾイルアミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC：t_{Ret} (grad_{20-100/20})=14.7；FAB-MS(M+H)=365。

実施例3：脱気しながら、83μl(0.84mmol)の2-フランカルボン酸クロライドを、0℃で200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の4mlのピリジン/塩化メチレン(1:1)溶液に添加し、0℃で1時間攪拌する。反応混合物を30mlの氷水に注ぎ、大量(乏しい溶解性!)の塩化メチレン/メタノール/エタノールで抽出する。有機相を水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)蒸発により濃縮する。2mlの熱エタノール中での攪拌および濾過により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(フル-2-イルカルボニルアミ

ノ)ー1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/2}$) = 12.7；FAB-MS： $(M+H)^+ = 355$ 。

実施例4：実施例1と同様にして、200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の4mlのピリジン/塩化メチレン1：1溶液を、0℃で251mg(1.05mmol)のチオフェン-2-カルボン酸無水物と反応させる。2mlのDMSO中の溶液からの200mlのクエン酸溶液(0.5g/200ml)による沈殿により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(チエン-2-イルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 14.4；FAB-MS： $(M+H)^+ = 371$ 。

実施例5：窒素雰囲気下、337 μ l(3.07mmol)のNMMおよび219 μ l(1.68mmol)のクロロギ酸イソブチルを、-20℃で189mg(1.53mmol)のピコリン酸の3.2mlのTHFの溶液に添加し(→白色懸濁液)、次いで30分攪拌する。400mg(1.53mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を次いで添加し、

反応混合物を室温に上昇させ、1時間攪拌して反応を完了させる。反応混合物を100mlの水に注ぎ、粗生産物を濾取して水で洗浄する。100℃で5mlのDMSOでの攪拌、25mlのエタノールの添加および濾過は4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピリド-2-イルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンをもたらす；m.p. 276-279℃；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 15.2；FAB-MS： $(M+H)^+ = 366$ 。

実施例6：窒素雰囲気下、320 μ l(2.9mmol)のNMMおよび210 μ l(1.6mmol)のクロロギ酸イソブチルを、-20℃で250mg(1.5mmol)の2,3-メチレンジオキシ安息香酸[製造に関して；Chem. Ber. 104(1971)2347参照]の3.2mlのTHF溶液に添加し、次いで45分攪拌する。378mg(1.45mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を次いで添加し、反応混合物をRTに上昇させ、1時

間攪拌して反応を完了させる。反応混合物を100mlの水に注ぎ、1時間攪拌し、粗生産物を濾取して水およびエタノールで洗浄する。 $\approx 110^{\circ}\text{C}$ で3mlの

DMSOに溶解し、冷却し、濾過してエタノールで洗浄して4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2,3-メチレンジオキシーベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 16.5；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 409$ 。

実施例7：実施例5と同様にして、263mg(1.53mmol)のピペロニン酸(Fluka；Buchs/Switzerland)の3.4mlのTHF溶液および337 μl (3.07mmol)のNMMを、219 μl (1.68mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで400mg(1.53mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と反応させる。熱混合物の2mlのDMSO溶液および16mlのエタノールからの結晶化により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3,4-メチレンジオキシーベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. $304-305^{\circ}\text{C}$ ；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) := 14.8；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 409$ 。

実施例8：実施例5と同様にして、386mg(1.53mmol)のN-ベンジルオキ

シカルボニル-(D,L)-バリンの3.2mlのTHF溶液および337 μl (3.07mmol)のNMMを、219 μl (1.68mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで400mg(1.53mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)で活性化する。反応混合物を蒸発により濃縮する；酢酸エチルを残渣に添加し、酢酸エチル懸濁液を2N HCl溶液、sat. NaHCO₃溶液および食塩水で洗浄し、最後に不溶性粗生産物を濾取する。熱混合物の1.1mlのDMSO溶液および10mlのエタノールからの結晶化により、rac.-3-([N-ベンジルオキシカルボニル-バリン]-アミハ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 14 g；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 494$ 。

実施例 9：実施例 5 と同様にして、514mg(2.3mmol)のN-ベンジルオキシカルボニル-(D/L)-アラニンの4.8mlのTHF溶液および506 μ l(4.6mmol)のNMMを349 μ l(2.6mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで600mg(2.3mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と反応させる。粗生産物の2mlのDMSOへの100℃での溶解、30mlのエタノールの添加および冷却により、rac. 3-{(N-ベンジルオキシカルボニル-アラニル)-アミノ}-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 238-240℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 13.5；FAB-MS：(M+H)⁺ = 466。

実施例 10：実施例 5 と同様にして、436mg(2.3mmol)のN-エトキシカルボニル-(D/L)-バリン[(D/L)-バリンから、J. Org. Chem. 60, 7256(1995)に記載のように製造]の4.8mlのTHF溶液および506 μ l(4.6mmol)のNMMを349 μ l(2.6mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで600mg(2.3mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と反応させる。DMSO(2ml)への100℃での溶解、25mlのエタノールの添加および冷却により、rac.-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{(N-エトキシカルボニル-バリ

ル)-アミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 13.2；FAB-MS：(M+H)⁺ = 432。

実施例 11：実施例 5 と同様にして、180mg(1.03mmol)のN-メトキシカルボニル-(D/L)-バリン[(D/L)-バリンから、Chem. Lett. 705(1980)に記載のように製造]の3.2mlのTHF溶液および260 μ l(2.4mmol)のNMMを156 μ l(1.13mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで268.5mg(1.03mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と反応させる。DMSO(1ml)中での100℃での攪拌、7mlのエタノールの添加および7mlのDIP Eおよび冷却により、rac.-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{(N-メトキシカ

ルボニル-バリル)-アミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 12.4；FAB-MS： $(M+H)^+ = 418$ 。

実施例12：4mlのTHF/DMEU 1：3中、40mg(0.08mmol)のrac.-3-([N-ベンジルオキシカルボニルバリル]-アミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例8参照)を、10mgのPd/C(10%)および10 μ lの1,2-ジクロロベンゼン存在下で水素化する。触媒を濾取し、濾液を部分的に蒸発によりロータリーエバポレーター中で濃縮し、30mlの水に注ぎ、再び濾過して、濾液を高真空下で、最初はRTで最後に50℃で蒸発により濃縮し、rac.-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(バリル-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 9.2；FAB-MS： $(M+H)^+ = 360$ 。

実施例13：(S)-3-[3-(ジメチルアミノ-カルボニルアミノ-メチル)-フェニルアミノ]-4-(1-フェニルエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを、本明細書に記載の方法に従って得る。

実施例14：実施例5と同様にして、502mg(2.86mmol)のN-イソブチルオキシカルボニルグリシンの5.9mlのTHF溶液および580 μ l(5.3mmol)のNMMを、375 μ l(2.86mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで745mg(2.86mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と反応させる。7.5

mlの沸騰エタノール中の攪拌および熱い間の濾過により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-([N-イソブチルオキシカルボニル-グリシル]-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 12.8；FAB-MS： $(M+H)^+ = 418$ 。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ14.1：4.3mlのジオキサンおよび872 μ l(6.66mmol)のクロロギ酸イソブチルを、500mg(6.66mmol)のグリシンの14mlの2N NaOH溶液の溶液に添加する。混合物を一晩RTで攪拌し、次いで塩化メチレンで抽出する。水性相を4N HCl溶液で酸性化し、2回塩化メチレンで抽出する

。乾燥(Na_2SO_4)および蒸発による抽出物の濃縮により、N-イソブチルオキシカルボニル-グリシンを得る；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 176$ ；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

8.0 (sb), 6.93および5.21 (2m, 1H), 4.02および3.88 (2m, 各2H), 1.93 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 7, 6\text{H}$)。

実施例15：実施例5と同様にして、283mg(1.49mmol)のN-メトキシカルボニル-(D/L)-tert-ロイシンの3.3mlのTHF溶液および329 μl (2.99mmol)のNMMを、214 μl (1.64mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで388mg(1.49mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と20時間反応させる。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ；トルエン/酢酸エチル=1：1)により、rac.-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-([2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル]-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100/20}) = 12.1$ ；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 432$ 。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ15.1：293 μl (3.81mmol)のクロロギ酸メチルを、0.500g(3.81mmol)の(D/L)-tert-ロイシンの8mlの2N水性水酸化ナトリウム溶液および2.5mlのジオキサン混合物の溶液に添加し、反応溶液を60℃で14時間加熱する。RTへの冷却後、反応溶液を塩化メチレンで洗浄する。水性相を4N水性塩酸で酸性化し、塩化ナトリウムで飽和させ、3回酢酸エチルで抽出

出する。有機抽出物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮し、N-(メトキシカルボニル)-(D/L)-tert-ロイシンを得る；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 190$ 。

実施例16：実施例5と同様にして、365mg(1.58mmol)のN-イソブチルオキシカルボニル-(D/L)-tert-ロイシンの3.3mlのTHF溶液および34

7 μ l (3.15 mmol)のNMMを226 μ lの(1.73 mmol)のクロロギ酸イソブチルで活性化し、次いで411 mg(1.58 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)と20時間反応させる。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; トルエン/酢酸エチル1:1)および酢酸エチル/DIPE中での攪拌により、rac.-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-([2-イソブチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル]-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る; HPLC: t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 15-5; FAB-MS: $(M+H)^+ = 474$ 。

出発物質は下記のように製造する:

ステップ1.6.1: 498 μ l (3.81 mmol)のクロロギ酸イソブチルを、0.500 g (3.81 mmol)の(D/L)-tert-ロイシンの8mlの2N水性水酸化ナトリウム溶液および2.5mlのジオキサンの混合物の溶液に添加し、反応溶液を14時間攪拌する。反応溶液を次いで塩化メチレンで洗浄する。水性相を4N水性塩酸で酸性化し、塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで3回抽出する。有機抽出物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)蒸発により濃縮して、N-イソブチルオキシカルボニル-(D/L)-tert-ロイシンを得る: FAB-MS: $(M+H)^+ = 232$ 。

実施例17: 実施例1と同様にして、400 mg(1.53 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の8mlのピリジン/塩化メチレン1:1溶液を、0°Cで401 μ l (1.73 mmol)のカプロン酸無水物と反応させ、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-ヘキサノイルアミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(18時間RT)を得る: HPLC: t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 12-4; MS: $(M)^+ = 358$ 、259 ($M - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$)。

実施例18: 実施例1と同様にして、400 mg(1.53 mmol)の3-アミノ-4-

-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の8mlのピリジン/塩化メチレン1:1の溶液を、0°Cで288 μ l (1.68 mmol)のオクタン酸クロライドと反応させ、4-(3-クロロフェニルア-

ミノ)-3-オクタノイルアミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(18時間RT)を得る：HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 14.5；FAB-MS： $(M+H)^+ = 387$ 。

実施例19：除湿しながら、196mg(1.12mmol)のメタンスルホン酸無水物を、0℃で200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の4mlのピリジン/塩化メチレン1：1溶液に添加し、混合物を、2時間氷浴中でおよび一晩RTで攪拌する。9mlのDIP Eおよび2mlのヘキサンを、得られる黄色溶液に添加し、沈殿した生産物を濾取し、2mlの沸騰エタノールに溶解して1mlの水の添加により結晶化させ、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-メタンスルホニルアミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 11.3；FAB-MS($M+H$)⁺ = 339。

実施例20：除湿しながら、275mg(0.844mmol)のトルエン-4-スルホン酸無水物を、0℃で、200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)の4mlのピリジン/塩化メチレン1：1の溶液に添加し、氷浴で7時間攪拌する。更に275mgのトルエン-4-スルホン酸無水物を添加し、反応混合物をを一晩室温で攪拌して反応を完了させる。反応混合物を水に注ぎ、3回の塩化メチレンで抽出する。有機相を水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発により濃縮する。熱エタノールおよび熱DMSO/エタノール(1：10)からの分画結晶化により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-トルエンスルホニルアミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 14.7；FAB-MS： $(M+H)^+ = 415$ 。

実施例21：除湿しながら、200mg(0.767mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を3.2mlのトルエンに懸濁する；150μl(0.87mmol)のN,N-ジメ

チルホルムアミドジエチルアセタールの6mlのトルエン溶液を添加し、反応混合物を加熱沸騰させる。5時間後、濾過、続くトルエンによる完全な洗浄を行う。

4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 243-245℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 9.7；FAB-MS：(M+H)⁺ = 316。

実施例22：脱気しながら、1.86g(7.49mmol)のN'-[3-(モルホリン-4-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジンの45mlのメタノール溶液を、1.84g(11.2mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩と沸騰させ、その間に固体が一時的に溶解する。約30分後、沈殿を再び分取する。8時間後、反応混合物を冷却し、濾過してメタノールおよびDIPEで洗浄する。40mlのエタノール、20mlのクロロホルムおよび20mlのジオキサンを沸騰混合物中の攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 275-276℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 11.6

出発物質は下記のように製造する：

ステップ22.1：8.51g(50mmol)の3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-シアノアクリロニトリル(Maybridge)および4.36ml(50mmol)のモルホリンの100mlのイソプロパノール中の懸濁液を、80℃で窒素雰囲気下で3時間加熱する。冷却し、濾過してイソプロパノールおよびDIPEで洗浄し、3-(モルホリン-4-イル)-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルを得る；m.p. 140-141℃；TLC：R_f = 0.39(酢酸エチル/トルエン = 1:1)。

ステップ22.2：2.78ml(56mmol)のヒドラジン水和物を、9.8g(46.8mmol)の3-(モルホリン-4-イル)-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルの60mlのメタノールのスラリーに添加し、沸騰加熱して固体を溶解させる。3.5時間後、反応混合物をRTに冷却し、蒸発により濃縮し、 \approx 70mlの沸騰エタノールから再結晶して、5-アミノ-3-(モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得る；m.p. 199-201℃；TLC：R_f = 0.19(酢酸エチル/トルエン = 3:1)。

ステップ22.3：窒素雰囲気下、4.00g(20.7mmol)の5-アミノ-3-(

モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの85mlのトルエン中の懸濁液を、還流下で5時間4.17ml(97%; 23.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールと共に沸騰させ、その間に固体が溶解する。RTへの冷却(→結晶化)、吸引濾過およびトルエンおよびヘキサンでの洗浄により、N'-[3-(モルホリン-4-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジンを得る;m.p. 182-183°C; TLC: R_f = 0.20 (酢酸エチル)。

ステップ22.4: 60g(0.47mol)の3-クロロアニリンを、255ml(0.56mol)のHCl(2.2N、メタノール中)に溶解する。濃縮およびジエチルエーテル中での残渣の攪拌は、濾過および乾燥後(40°C、HV)、3-クロロアニリン塩酸塩を得る。

実施例23: 脱気しながら、496.6mg(2.00mmol)のN'-[3-(モルホリン-4-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジンの30mlのメタノール溶液を、543mg(3.00mmol)の3-クロロ-4-フルオロアニリン塩酸塩と共に加熱して沸騰する。9時間後、反応混合物を冷却し、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-3-(モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを濾取してメタノールおよびDIPEで洗浄する:m.p. 262-264°C; HPLC: t_{Ret} (grad 20-100/20) = 11.8

出発物質は下記のように製造する:

ステップ23.1: 1.75g(12mmol)の3-クロロ-4-フルオロアニリン20mlのメタノールに溶解し、3ml(12mmol)のHCl(4.0N)を添加する。濃縮および乾燥(40°C、HV)により、3-クロロ-4-フルオロアニリン塩酸塩を得る。

実施例24: 脱気しながら、16.2g(46.6mmol)のN'-[3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルホルムアミジンの130mlメタノール溶液を、11.47g(70mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩と加熱して沸騰させる。9時間

後、反応混合物を冷却し、濾過してメタノールおよびD I P E で洗浄する。粗生産物の沸騰エタノール中での攪拌、冷却および濾過により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；H P L C： t_{Ret} (grad_{20-1}
00/20) = 15.7；I R (K B r) とりわけ 1706s, 1631s, 1610s, 1589s, 1508m, 1482s, 1425m, 1364m, 1304m, 1283m, 1245m, 1170m, 1122m。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ24.1：脱気しながら、7.22g (42.4mmol)の3,3-ビス(メチルスルファニル)-2-シアノアクリロニトリル(Maybridge)、7.90g (42.4mmol)のピペラジン-N-カルボン酸tert-ブチルエステル(Aldrich；Milwaukee/U S A)および0.24g (3mmol)のピリジンを、75mlのイソプロパノール中で4時間沸騰させる。冷却し、蒸発により濃縮して高真空下で乾燥させ、3-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルを得る； $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}_2$ ：計算値 C 54.52%、H 6.54%、N 18.17%、S 10.40%；実測値 C 54.37%、H 6.50%、N 17.85%、S 10.25%。

ステップ24.2：脱気しながら、15.0g (48.7mmol)の3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-メチルスルファニル-2-シアノアクリロニトリルおよび2.93g (58.4mmol)のヒドラジン水和物を85mlのメタノール中で加熱沸騰させる。5.5時間後、反応混合物を冷却し、蒸発により濃縮して、5-アミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得る； $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ (+0.18H₂O)の分析計算値：C 52.83%、H 6.94%、N 28.43%、H₂O 1.10%；実測値 C 52.64%、H 6.87%、N 28.35%、H₂O 1.07%。

ステップ24.3：窒素雰囲気下、12.87g (44mmol)の5-アミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの150mlのトルエン中の懸濁液を、6時間、18.1ml(9

0% ; 9.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールと共に還流下沸騰させる。冷却し、蒸発により濃縮して D I P E 中で攪拌し、N'-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチル-ホルムアミジンを得る； $C_{16}H_{25}N_7O_2$ (+0.07 H_2O) の分析計算値：C 55.12%、H 7.27%、N 28.12%、 H_2O 0.36%；実測値 C 55.14%、H 7.24%、N 27.74%、 H_2O 0.34%。

実施例 25：窒素雰囲気下、2.0 g (4.65 mmol) の 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例 24 参照)の 80 ml のジオキサンおよび 80 ml の H C l / ジオキサン (4 N) 溶液を、60℃で 2 時間攪拌する。冷却および濾過により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩を得る； $C_{15}H_{16}N_7Cl \cdot 2HCl$ (+0.14 H_2O + 5% ジオキサン) の分析計算値：C 44.93%、H 4.78%、N 22.97%、Cl 24.91%、 H_2O 0.68%；実測値 C 45.12%、H 4.73%、N 23.16%、Cl 24.67%、 H_2O 0.68%；H P L C : t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 8.0。

実施例 26：氷冷しながら、48.5 mg (0.37 mmol) のプロピオン酸無水物の 10 ml のジオキサン溶液を、100 mg (0.248 mmol) の 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩(実施例 25 参照)および 103 mg (0.74 mmol) の炭酸カリウムの 10 ml の水溶液に添加する。混合物をゆっくり R T に加熱し、5 時間攪拌し、次いで塩化メチレンで希釈して 2 回水および食塩水で洗浄する。無機相を 2 回塩化メチレンで抽出する；有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。≈1

0 ml のエタノール中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-プロピオニル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 247-250℃；H P L C : t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 11.8；FAB-MS : $(M+H)^+ = 386$ 。

実施例 27：実施例 26 と同様にして、100mg(0.248mmol)の4-(3-クロ

ロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩および103mg(0.74mmol)の炭酸カリウムの10mlの水溶液を、38mg(0.37mmol)の無水酢酸の10mlのジオキサン溶液と反応させ、3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/2}$) = 10.8；FAB-MS： $(M+H)^+ = 372$ 。

実施例 28：窒素雰囲気下、57.6mg(0.41mmol)の塩化ベンゾイルを、0℃で150mg(0.373mmol)の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩の6mlの塩化メチレン/ピリジン(1：1)に添加する。17時間、0℃で攪拌後、更に1当量の塩化ベンゾイルを添加し、反応混合物を次いで更に6時間攪拌する。混合物を塩化メチレンで希釈し、2回水および食塩水で洗浄する。無機相を2回塩化メチレンで抽出する；有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。少量の酢酸エチル中での攪拌により、3-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 277-281℃；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 13.5；FAB-MS： $(M+H)^+ = 434$ 。

実施例 29：アンプル中、150mg(1.25mmol)のピバル酸クロライドおよび10mgの4-ジメチルアミノピリジン溶液を、150mg(0.373mmol)の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩の6mlの塩化メチレン/ピリジン(1：1)溶液に添加する。8日間、70℃での攪拌後、反応混合物を冷却し、濾過して塩化メチレンで洗浄する。濾液を蒸発により濃縮し、残渣をDMSOに溶解して水に注ぐ。濾過および水での洗浄により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-ピバロイル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($\text{grad}_{20-100/20}$) = 13.8；FAB-MS： $(M+H)^+ = 414$ 。

実施例 30：実施例 26 と同様にして、100mg(0.248mmol)の4-(3-クロ

ロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-

d]ピリミジン二塩酸塩および103mg(0.74mmol)の炭酸カリウムの10mlの水溶液を、81.5mg(0.37mmol)のラウリル酸クロライドの10mlのジオキサン溶液と反応させ、抽出する。カラムクロマトグラフィー(SiO₂; 塩化メチレン/酢酸エチル/酢酸=50:50:1)により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-[n-ドデカノイル]-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る; HPLC; t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 22.6; FAB-MS: (M+H)⁺ = 512。

実施例31: 窒素雰囲気下、75mg(0.74mmol)のNMMおよび110μl(0.84mmol)のクロロギ酸イソブチルを、0℃で92mg(0.74mmol)のピコリン酸の4mlのTHF溶液に添加し、混合物をRTに加熱し、次いで35分攪拌する。次いで100mg(0.248mmol)の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩および103mg(0.74mmol)の炭酸カリウムの20mlの水/ジオキサン(1:1)の溶液を添加し、混合物を1時間攪拌して反応を完了させる。反応混合物を200mlの水に注ぎ、所望の化合物を濾取して水で洗浄する。4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-[ピリジル-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る; m.p. 233-235℃; HPLC: t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 11.6; FAB-MS: (M+H)⁺ = 435。

実施例32: 窒素雰囲気下で氷冷しながら、8ml(8mmol)のDIABAL-Hを345mgの4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの30mlのDMEU溶液に添加し、混合物を2時間攪拌し、その間懸濁液が溶解する。15mlの酢酸エチルを添加し、混合物を30分攪拌し、150mlのメタノールで希釈する。1mlの水および10gのNa₂SO₄を添加して沈殿させ、続いて15分攪拌し、次いで濾過する。メチルアルコールをロータリーエバポレーター中の濾液から留去する。得られるDMEU溶液を400mlの水に注ぎ、反応を完了させるために攪拌して濾過する。濾過残渣をDMSOに取りこみ、再び濾過し、濾液を200mlの水に注ぐ。濾

過および水での洗浄により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-2-イル)メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p.

235-239℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 7.9；FAB-MS：(M+H)⁺ = 352。

出発物質は下記のように得る：

ステップ32.1：穏やかに加熱しながら、522mg(2.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および360mgの酢酸を52mlのメタノールに溶解する。次いで、RTで、321mg(3.0mmol)のピリジン-2-カルボアルデヒドを添加し、反応混合物を一晩反応を完了させるために攪拌し、その間4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-2-イル)メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンが分離する。後者を濾取し、メタノールで洗浄して高真空下で乾燥させる；

¹H-NMR(DMSO-d₆；100℃) 9.22(s, 1H), 8.79(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.45(d, J=8, 1H), 8.16(m, 1H), 8.05(t, J=8, 1H), 7.70(d, J=8, 1H), 7.59(m, 1H), 7.42(t, J=8, 1H), 7.17(d, J=8, 1H)。

実施例33：ステップ32.1と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、161mg(1.5mmol)のピリジン-4カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-4-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の25mlのDMEU中での8ml(8mmol)のDIABAL-Hとの還元は、実施例32と同様であり、同様の後処理により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-4-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 7.7；FAB-MS：(M+H)⁺ = 352。

実施例34：窒素雰囲気下、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-ク

ロロフェニルアミノ)－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)、161mg(1.5mmol)のピリジン－3－カルボアルデヒドおよび180mgの酢酸を、39mlのDMEU／メタノール(1：2)中、RTで1時間攪拌する。440mg(7mmol)のNaCNBH₃を次いで添加し、反応混合物を加熱して沸騰さ

せる。20時間後、更に440mgのNaCNBH₃を添加し、反応混合物を沸騰温度で15時間攪拌し、次いで0.6リットルの1%水性K₂B₄O₇・4H₂O溶液に注ぎ、一晩反応を完了させるために攪拌する。沈殿生産物を濾取して水で洗浄する。沸騰酢酸エチルからの再結晶化により、4－(3－クロロフェニルアミノ)－3－[(ピリド－3－イル)－メチルアミノ]－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 204－206℃；MS(M)⁺ = 351；HPLC：t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 7.6。

実施例35：窒素雰囲気下、261mg(1.00mmol)の3－アミノ－4－(3－クロロフェニルアミノ)－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)、261mg(1.5mmol)の4－(テトラゾル－5－イル)－ベンズアルデヒドおよび180mgの酢酸を、39mlのDMEU／メタノール(1：2)中、RTで1時間攪拌する。次いで440mg(7mmol)のNaCNBH₃を添加し、反応混合物を加熱して沸騰させる。15時間後、更に440mgのNaCNBH₃を添加し、反応混合物を再び沸騰温度で15時間攪拌し、次いで0.6リットルの1%水性K₂B₄O₇・4H₂O溶液に注ぎ、一晩攪拌して反応を完了させる。混合物を、pH3.9に2N HClで酸性化し、沈殿した生産物を濾取して水で洗浄する。20mlのエタノール中での加熱および濾過により、4－(3－クロロフェニルアミノ)－3－[4－(テトラゾル－5－イル)－ベンジルアミノ]－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC：t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 9.8；MS(M) = 418。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ35.1：20.0g(0.47mol)のリチウムクロライドおよび20.5g(0.315mol)のナトリウムアジドを41.2g(0.315mol)の4－シアノ－ベンズアルデヒドの310mlのメトキシエタノール溶液におよび混合物を6

時間(アルゴン雰囲気)沸騰させる。冷めた時、反応混合物を1リットルの水/H
C 1 3 7 % (1 0 : 1)に注ぎ、激しく攪拌して反応を完了させる。濾過および水
での洗浄により、4-(テトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；m.p.
. 1 8 0 - 1 8 2 °C。

実施例 3 6：窒素雰囲気下、2 6 1 mg (1 . 0 0 mmol)の3-アミノ-4-(3-ク

ロロフェニルアミノ)-1 H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ 1 . 6 参照)
、2 7 3 mg (1 . 5 mmol)のビフェニル-4-カルボアルデヒドおよび1 8 0 mgの
酢酸を、3 9 mlのDME U/メタノール(1 : 2)中、R Tで1時間攪拌する。4
4 0 mg (7 mmol)のN a C N B H₃を次いで添加し、反応混合物を5 0 °Cに加熱す
る。1 5時間後、更に4 4 0 mgのN a C N B H₃を添加し、反応混合物を沸騰温
度で1 5時間攪拌し、次いで0 . 6リットルの1 %水性K₂ B₄ O₇ · 4 H₂ O溶液
に注ぎ、一晚反応を完了させるために攪拌する。沈殿した生産物を濾取して水で
洗浄する。2 0 mlのエタノール中での加熱および濾過により、4-(3-クロロ
-フェニルアミノ)-3-(4-フェニル-ベンジルアミノ)-1 H-ピラゾロ[3,
4-d]ピリミジンを得る；m.p. 2 5 0 - 2 5 2 °C；H P L C : t_{Ret} (grad_{20-100/}
₂₀) = 1 4 . 1 ; FAB-MS : (M+H)⁺ = 4 2 7。

実施例 3 7：実施例 3 4と同様にして、2 6 1 mg (1 . 0 0 mmol)の3-アミノ-
4-(3-クロロフェニルアミノ)-1 H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステッ
プ 1 . 6 参照)、2 8 2 mg (1 . 5 mmol)の4-(2-メチル-2 H-テトラゾルー5
-イル)-ベンズアルデヒドおよび1 8 0 mgの酢酸を3 9 mlのDME U/メタノ
ール(1 : 2)中、R Tで1時間攪拌し、次いで2回4 4 0 mg (7 mmol)のN a C N
B H₃と反応させる。4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(2-メチ
ル-テトラゾルー5-イル)-ベンジルアミノ]-1 H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミ
ジンを得る；m.p. 2 3 2 - 2 3 5 °C；H P L C : t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 1 1 .
4 ; FAB-MS : (M+H)⁺ = 4 3 3。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ 3 7 . 1：氷冷しながら、7 5 . 5 g (0 . 4 3 4 mol)の4-(テトラゾルー
5-イル)ベンズアルデヒド(ステップ 3 5 . 1)の5 5 0 mlのDMF/ジオキサン

(1 : 1)溶液を、179.7g(1.30mol)の K_2CO_3 の200mlのDMF／ジオキサン(1 : 1)溶液に滴下する；攪拌を30分続け、次いで40ml(0.64mol)のヨウ化メチルを滴下する。反応混合物を3時間、氷浴でおおよそ最後に15時間、RTで攪拌し、2.8リットルの氷水に注ぎ、10分攪拌して化合物を濾取し、水で洗浄し、4-(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；m.p. 137-139℃。

実施例38：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、168mg(1.5mmol)のチオフェン-3-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チエン-3-イル)メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。この中間体の15mlのDMEU中での8ml(8mmol)のDIABAL-Hによる還元、同様の後処理およびDIP E中での蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チエン-3-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($grad_{20-100/20}$) = 11.4；FAB-MS： $(M+H)^+$ = 357。

実施例39：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、170mg(1.5mmol)のチアゾール-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チアゾール-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成する。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびDIP Eでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チアゾール-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} ($grad_{20-100/20}$) = 9.8；FAB-MS： $(M+H)^+$ = 358。

実施例40：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステッ

プ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、143mg(1.5mmol)のピロール-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1H-ピロール-2-イル)メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hによる還元、同様の後処理およびD I P Eでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1H-ピロール-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；H P L C：t_{Ret}

(grad_{20-100/20}) = 8.2；FAB-MS：(M+H)⁺ = 340。

実施例41：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、144mg(1.5mmol)のイミダゾール-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびエタノールでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；H P L C：t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 5.8；FAB-MS：(M+H)⁺ = 341。

実施例42：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、144mg(1.5mmol)の3-フルアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(フル-3-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15mlのDMEU中の、8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびD I P Eでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(フル-3-イル)メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 207-209℃；H P L C：t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 8.4；MS：(M)⁺ = 340、(M-H)⁺ = 339。

実施例 4 3：実施例 3 2 と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、144mg(1.5mmol)のイミダゾール-4-カルボアルデヒド(製造に関しては：Ph. D. SteinおよびSt. E. Hall、米国特許4977174、1990年12月11日参照)と反応させて、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[1H-(イミダゾール-4-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)の

DIABAL-Hでの還元、同様の後処理および酢酸エチルでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[1H-(イミダゾール-4-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 5.9；FAB-MS： $(M+H)^+ = 341$ 。

実施例 4 4：実施例 3 2 と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、144mg(1.5mmol)のフルフラールと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(フル-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記の中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元および同様の後処理により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(フル-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 8.4；MS(M) = 340。

実施例 4 5：実施例 3 2 と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、164mg(1.5mmol)の1-メチルピロール-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1-メチルピロール-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元および同様の後処理により、

4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(1-メチルピロル-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成する；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 6.7；FAB-MS： $(M+H)^+ = 354$ 。

実施例46：実施例32と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-フェノキシベンジルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例47：実施例32と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(3-(4-クロロフェノキシ)-ベンジルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例48：実施例32と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(ナフト-2-イルメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例49：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、182mg(1.5mmol)の6-メチルピリジン-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(6-メチルピリド-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15mlのDMEU中の8ml(8mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理および酢酸エチルでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(6-メチルピリド-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p：231-233℃；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 6.6；MS： $(M)^+ = 365$ 。

実施例50：実施例34と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(2-エトキシカルボニルシクロプロプ-1-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例51：実施例32と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および180mgの酢酸を26mlのメタノールに溶解し、345mg(

1.5 mmol)の4-(2-tert-ブチルテトラゾル-5-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{4-(2-tert-ブチルテトラゾル-5-イル)-フェン-1-イル}-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の1.5 mlのDME U中の8 ml(8 mmol)のDIABAL-Hでの還元および同様の後処理およびD I P E 中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(2-tert-ブチルテトラゾル-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 168-170℃、H P L C : t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 10.4；MS : (M)⁺ = 474。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ5 1.1：オートクレーブ中、5.0 g(28.7 mmol)の4-(テトラゾル-5-イル)-ベンズアルデヒド(ステップ3 5.1)の3.3 mlのトルエンの溶液を110℃で2時間、 ≈ 2.4 gのイソブテンおよび377 μ lのメタンスルホン酸

と加熱する。冷めた時、反応混合物を50 mlの酢酸エチルで希釈し、2回sat. N a H C O₃ 溶液、1回水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(N a₂ S O₄)、蒸発により濃縮する。エタノールからの結晶化により、4-(2-tert-ブチルテトラゾル-5-イル)ベンズアルデヒドを得る；

¹H-NMR(DMSO-d₆) 10.1

1 (s, HCO), 8.31 (d, J=8, 2H), 8.11 (d, J=8, 2H), 1.78 (s, 9H)。

実施例5 2：脱気しながら、261 mg(1.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび180 mgの酢酸を、穏やかに加熱しながら、26 mlのメタノールに溶解し、419 mg(1.5 mmol)の4-ホルミル-1-メチルピリジニウムベンゼンスルホン酸と反応させる。20時間、R Tで攪拌後、反応混合物を蒸発により濃縮する。残渣を1.5 mlのDME Uに取りこみ、0℃に冷却して8 ml(8 mmol)のDIABAL-Hを添加する。2時

間後、15 mlの酢酸エチルを添加し、反応混合物を1時間攪拌し、150 mlのメタノールで希釈する。1 mlの水および10 gの Na_2SO_4 を添加し、続いて1時間、攪拌して次いで濾過する。濾液を蒸発により濃縮する(RV、HV)；残渣を12 mlのメタノール/HCl 1 N(1:1)に取りこみ、濾過する。濾液の蒸発による濃縮および分取高速クロマトグラフィー(C_{18} -Nucleosil；水/アセトニトリル+0.05% TFA)による分離により、4-{[4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルアミノ]メチル}-1-メチルピリジニウムトリフルオロアセテートを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₅₋₄₀) = 11.6；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 9.17 (d, $J=6$, 2H), 8.64 (d, $J=6$, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (sb, 1H), 7.55 (d, $J=8$, 1H), 7.35 (t, $J=8$, 1H), 7.17 (d, $J=8$, 1H), 4.53 (s, 3H)。

実施例 5.3：実施例 3.2 と同様にして、261 mg(1.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステ

ップ 1.6 参照)および180 mgの酢酸を26 mlのメタノールに溶解し、168 mg(1.5 mmol)のチオフェン-2-カルボアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チエン-2-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の15 mlのDMEU中の8 ml(8 mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理および酢酸エチルからの結晶化により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(チエン-2-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 228-229°C、HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 8.9； $\text{MS}(\text{M})^+ = 356$ 。

実施例 5.4：実施例 3.2 と同様にして、261 mg(1.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ 1.6 参照)および180 mgの酢酸を26 mlのメタノールに溶解し、293 mg(1.5 mmol)の4-(ピリド-2-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{4-(ピリド-2-イル)-フェン-1-イ

ル}-メチレンアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記
 中間体の36mlのDMEU中の9.6ml(9.6mmol)のDIABAL-Hでの還元および同
 様の後処理により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(ピリド-2-
 ーイル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPL
 C： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 9.0；FAB-MS：(M+H)⁺ = 428。

出発物質は下記のように得る：

ステップ5.4.1：6.93g(29.9mmol)の4-ブロモベンズアルデヒドジ
 メチルアセタールの40mlのTHF溶液を、40-50℃で0.8g(31.6mmo
 l)のマグネシウム屑および少量のヨウ素の10mlのTHFの懸濁液に滴下する。
 反応混合物を65℃に加熱し、室温で約30分攪拌する。反応混合物をRTに冷
 却し、グリニヤール試薬を、4.46g(28.2mmol)の2-ブロモピリジン(Flu
 ka, Buchs, Switzerland)および0.4g(0.74mmol)の[1,3-ビス(ジフェニル
 ホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)クロライド(DPPP, Fluka, Buchs, Switz
 erland)の100mlのTHFの溶液に滴下する(僅かに発熱性)。滴下が完了した
 時、反応混合物を還流温度で4時間加熱し、次いで冷却して100mlの水を添加
 ずる。混合物を約50mlにロータリーエバポレーターで濃縮し、

酢酸エチルで希釈して0.1N塩酸(3回)抽出する。合わせたHCl抽出物をR
 Tで20分攪拌し、conc.アンモニア溶液で塩基性とし、塩化メチレンで抽出す
 る。溶媒の除去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付す(ヘキサン：酢
 酸エチル=2：1)。生産物を含むフラクションを濃縮し、4-(ピリド-2-イ
 ル)-ベンズアルデヒドが自然に晶出する；TLC： R_f = 0.22(ヘキサン/酢
 酸エチル=2：1)。

実施例5.5：氷冷しながら、10.3ml(10.3mmol)のDIABAL-Hを、25mlのD
 MEUに溶解した550mg(1.29mmol)の4-(3-クロロフェニルアミノ)
 -3-{[4-(ピリド-3-イル)-フェニル]メチレンアミノ}-1H-ピラゾロ
 [3,4-d]ピリミジンに添加し、反応混合物を60分攪拌する。15mlの酢酸エチ
 ルを添加し、混合物を5分攪拌し、300mlのメタノールおよび1mlの水で希釈
 する；20gのNa₂SO₄を添加し、15分後混合物を濾過して濾液を蒸発によ

りロータリーエバポレーター中で濃縮する。残渣を0.5リットルの水および0.7リットルの酢酸エチルに注ぎ、水性相を分取し、2回以上酢酸エチルで抽出する。有機相を20回水で(DME U-フリーとなるまで)および最後に食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。メタノール中の攪拌および透明になるまでの濾過濾過および酢酸エチルおよびジエチルエーテル中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(ピリド-3-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC： $R_f=0.47$ (CHCl_3 /メタノール/ H_2O /酢酸=85:13:1.5:0.5)；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=6.4；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+=428$ 。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ55.1：7.05g(102mmol)の亜硝酸ナトリウムの16mlの水溶液を、5℃で30分にわたり11.8g(0.10mol)の4-アミノベンゾニトリルの40mlの水および36.2mlのconc. HCl の懸濁液に滴下する。濁った黄色反応溶液を次いで35-40℃で、100分にわたり121mlのピリジンに滴下する。45分の90℃での攪拌後、過剰のピリジンを留去(RV；60℃)し、残渣を酢酸エチルに取りこみ、水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ；ヘキサン/酢酸エチル

4:1→3:2→1:1→酢酸エチル)により、4-(ピリジン-2-イル)-ベンゾニトリル、続いて4-(ピリド-3-イル)ベンゾニトリル

[$^1\text{H-NMR}$ (C

DCl_3) 8.86 (dd, $J=2, 1, 1\text{H}$), 8.68 (dd, $J=5, 2, 1\text{H}$), 7.89 (m, 1H), 7.79 (d, $J=9, 2\text{H}$), 7.69 (d, $J=9, 2\text{H}$), 7.43 (dd, $J=8, 5, 1\text{H}$)]

および最後に4-(ピリジン-4-イル)ベンゾニトリルを得る。

ステップ55.2：1gのラネイニッケル存在下、783mg(4.34mmol)の4-(ピリド-3-イル)ベンゾニトリルおよび2.71g(10.4mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを200mlのメタノールおよび1.87gの酢酸(常圧；RT)中で水素化する。得ら

れる灰色懸濁液を0.3リットルのTHFで希釈し、50℃に加熱して濾過する。濾液から、蒸発により濃縮して酢酸エチル、次いでメタノールで攪拌した後、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{[4-(ピリド-3-イル)フェニル]-メチレンアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC： R_f =0.57(CHCl₃/メタノール/H₂O/酢酸=85:13:1.5:0.5)；FAB-MS： $(M+H)^+$ =426。

実施例56：実施例5と同様にして、5,4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(ピリド-4-イル)ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを、3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび4-(ピリド-4-イル)-ベンゾニトリル(ステップ55.2)から得る。

実施例57：実施例32と同様にして、521mg(2.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および343μlの酢酸を50mlのメタノールに溶解し、567mg(3.0mmol)の4-(チアゾール-2-イル)ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{4-(チアゾール-2-イル)-フェン-1-イル}-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。上記の中間体の30mlのDMEU中16ml(16mmol)のDIABAL-Hでの還元および類似の後処理をする。粗生産物をTHF/メタノールに溶解する；20gのシリ

カゲルを添加し、混合物を粉末に乾燥させる。シリカゲルカラムへの適用およびCH₂Cl₂/メタノール/H₂O/酢酸(85:13:1.5:0.5)での溶出により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(チアゾール-2-イル)ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 241-243℃；TLC： R_f =0.44(CHCl₃/メタノール/H₂O/酢酸=85:13:1.5:0.5)；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=9.0；FAB-MS($M+H$)⁺=434。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ57.1：アルゴン下、9.2g(379mmol)のマグネシウムを84mlの

THFに入れ、60℃に暖める。82.6 g (357 mmol)の4-ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタール(製造に関してはJ. Org. Chem. 56, 4280(1991)参照)の677 mlのTHFの溶液を次いでその中に30分にわたり滴下し、混合物を沸騰温度で更に40分攪拌する。グリニヤール溶液を冷却し、滴下用漏斗に傾捨し、30分にわたり、31.7 ml (338 mmol)の2-ブロモチアゾールおよび5.39 g (9.95 mmol)の1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン-ニッケル(II)クロライド(Aldrich; Milwaukee/USA)の1.68リットルのTHF中の赤らんだ懸濁液に滴下する。反応混合物をRTで12時間攪拌する;更に5.39 gの1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパン-ニッケル(II)クロライドを添加し、攪拌を更に7時間続ける。840 mlの水を添加し、攪拌を10分行い、THFをロータリーエバポレーターで留去し、残渣を1.0リットルのジエチルエーテルおよび340 mlの2N HCl中で1.5時間攪拌する。水性相を分取し、酢酸エチルで2回抽出する。有機相を2回0.5N HCl、水、sat. NaHCO₃溶液、水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発により濃縮する。クロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/酢酸エチル=4:1)およびヘキサンでの蒸解により、4-(チアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒドを得る; TLC: R_f=0.21 (ヘキサン/酢酸エチル=3:1); m.p. 91-92℃。

実施例 58: 実施例 32と同様にして、521 mg (2.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステ

ップ1.6参照)および343 μlの酢酸を50 mlのメタノールに溶解し、567 mg (3.0 mmol)の4-(チアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{4-(チアゾール-5-イル)-フェニル}メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の30 mlのDMEU中の16 ml (16 mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびジエチルエーテルでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(チアゾール-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成する; m.p. 235℃; TLC: R_f=0.42 (CHCl₃);

／メタノール／H₂O／酢酸＝85：13：1.5：0.5)；HPLC：t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)＝8.5；FAB-MS：(M+H)⁺＝434。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ58.1：ボンブ管中、3.7 g (20 mmol)の4-ブロモベンズアルデヒド、6.64 ml (93 mmol)のチアゾール、2.94 gの酢酸カリウムおよび1.16 g (1 mmol)のPd(PPh₃)₄を、50 mlのジメチルアセトアニリド中、150℃で12時間攪拌する。反応混合物を蒸発により濃縮する；水を残渣に添加し、混合物を3回塩化メチレンで抽出する。有機相を詰め綿を通して濾過し、蒸発により濃縮し、クロマトグラフィーに付す(SiO₂；ヘキサン／酢酸エチル＝1：2)：4-(チアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；HPLC：t_{Ret} (grad_{20-100/20})：11.4。

実施例59：実施例32と同様にして、521 mg (2.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および343 μlの酢酸を50 mlのメタノールに溶解し、565 mg (3.0 mmol)の3-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{3-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)-フェニル}メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の30 mlのDMEU中の16 ml (16 mmol)のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびメタノールでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC：R_f

＝0.51(CHCl₃／メタノール／H₂O／酢酸＝85：13：1.5：0.5)；HPLC：t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)＝8.7；FAB-MS：(M+H)⁺＝433。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ59.1：5.8 g (42.1 mmol)のトリエチルアミン塩酸塩および6.0 g (92.3 mmol)のナトリウムアジドを4.0 g (30.5 mmol)の3-シアノーベンズアルデヒドの100 mlの1-メチル-2-ピロリドン溶液に添加し、110℃で1.5時間(アルゴン雰囲気)攪拌する。冷えた時、反応混合物を0.6リット

ルの氷／37% HCl (20 : 1) に注ぎ、激しく攪拌して反応を完了させる。3回の酢酸エチルでの抽出、有機相の3回水および食塩水での洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、蒸発による濃縮およびジエチルエーテル中での攪拌により、3-(テトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；m.p. 185-189℃；TLC：R_f = 0.13 (CHCl₃ / メタノール / H₂O / 酢酸 = 85 : 13 : 1.5 : 0.5)。

ステップ59.2：脱気しながら、10.0 g (57.4 mmol) の3-(テトラゾルー5-イル)ベンズアルデヒドを23.7 g (172 mmol) の炭酸カリウムの120 ml のDMF / ジオキサン(1 : 1) 溶液に、氷浴中で添加する。5.37 ml (86 mmol) のヨウ化メチルをそれに滴下し、反応混合物を2時間氷浴中、および1時間RTで攪拌する。反応混合物を0.5リットルの水に攪拌しながら入れ、粗生産物を吸引濾過して水で洗浄する。0.3リットルの酢酸エチルへの溶解、食塩水での洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、蒸発による濃縮およびジエチルエーテル中での攪拌により、3-(2-メチルテトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；TLC：R_f = 0.47 (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例60：実施例32と同様にして、521 mg (2.00 mmol) の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および343 μl の酢酸を50 ml のメタノールに溶解し、691 mg (3.0 mmol) の3-(2-tert-ブチルテトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{3-(2-tert-ブチル-テトラゾルー5-イル)-フェニル}-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の30 ml のDMEUとの16

ml (16 mmol) のDIABAL-Hでの還元、同様の後処理およびメタノールでの蒸解により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(2-tert-ブチル-テトラゾルー5-イル)ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC：R_f = 0.60 (CHCl₃ / メタノール / H₂O / 酢酸 = 85 : 13 : 1.5 : 0.5)；HPLC：t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 10.3

出発物質は下記のように製造する：

ステップ60.1:オートクレーブ中、3.2 g (18.4 mmol)の3-(テトラゾル-5-イル)-ベンズアルデヒド(ステップ59.1参照)の22 mlのトルエン溶液を110℃で1.5時間、 ≈ 1.5 gのイソブテンおよび0.216 mlのメタンスルホン酸と加熱する。冷めた時、反応混合物を200 mlの酢酸エチルで希釈し、4回水および1回食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/酢酸エチル=3:1)およびジエチルエーテル/ヘキサン(-15℃)からの結晶化により、3-(2-tert-ブチル-テトラゾル-5-イル)ベンズアルデヒドを得る; TLC: $R_f = 0.41$ (ヘキサン/酢酸エチル=3:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 231$ 。

実施例61:実施例32と同様にして、521 mg (2.00 mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび343 μ lの酢酸を50 mlのメタノールに溶解し、565 mg (3.0 mmol)の2-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{2-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)-フェニル}-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の30 mlのDMEUとの16 ml (16 mmol)のDIABAL-Hでの還元および反応混合物を同様に加水分解する。DMEU溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相から、7回水および1回食塩水での洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、蒸発による濃縮およびジエチルエーテル中での蒸解の後、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(2-メチル-テトラゾル-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る; TLC: $R_f = 0.47$ (CHCl_3 /メタノール/ H_2O /酢酸=85:13:1.5:0.5); HPLC: t_{Ret} (grad_{20-100}) = 9.0; FAB-MS: $(M+H)^+ = 433$ 。

出発物質は下記のように製造する:

ステップ61.1: 20.3 g (147 mmol)のトリエチルアミン塩酸塩および21.0 g (322 mmol)のナトリウムアジドを14.0 g (107 mmol)の2-シアノーベンズアルデヒドの350 mlの1-メチル-2-ピロリドン中の溶液に添加し、110℃で3時間(アルゴン雰囲気)加熱する。黒色反応溶液を0.6 リットルの水

／37%HC1(20:1)に注ぎ、激しく攪拌して反応を完了させる。3回の酢酸エチルでの抽出、有機相の3回の水および食塩水での洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮、ジエチルエーテル中での攪拌により、2-(テトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；m.p. 130℃；TLC： $R_f=0.10$ (CHCl_3 ／メタノール／ H_2O ／酢酸=85:13:1.5:0.5)。

ステップ6 1.2：脱気しながら、氷浴中で8.0g(45.9mmol)の2-(テトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを19g(138mmol)の炭酸カリウムの100mlのDMF／ジオキサン(1:1)の溶液に添加する。4.25ml(68mmol)のヨウ化メチルをそれに滴下し、反応混合物を氷浴中で1時間およびRTで1.5時間攪拌する。混合物を1リットルの氷水および0.6リットルの酢酸エチルに攪拌しながら入れ、水性相を分取し、2回酢酸エチルで抽出する。有機相を4回水および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ；ヘキサン／酢酸エチル=3:1)およびヘキサンへ攪拌しながら入れることにより、2-(2-メチルーテトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；TLC： $R_f=0.41$ (ヘキサン／酢酸エチル=3:1)；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+=189$ 。

実施例6 2：実施例3 2と同様にして、521mg(2.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および343 μ lの酢酸を50mlのメタノールに溶解し、691mg(3.0mmol)の2-(2-tert-ブチルテトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドと反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[{2-(2-tert-ブチルーテトラゾルー5-イル)-フェニル}-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体の30mlのDMEUとの16ml(16mmol)のDIABAL-Hでの還元および同様の後処理により、4-(3-クロロ

-フェニルアミノ)-3-[2-(2-tert-ブチルーテトラゾルー5-イル)ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC： $R_f=0.64$ (CHCl_3 ／メタノール／ H_2O ／酢酸=85:13:1.5:0.5)；HPLC： $t_{\text{Ret}}(\text{grad}_{20-100})$:10.3

出発物質は下記のように製造する：

ステップ62.1：オートクレーブ中、6.4g(36.7mmol)の2-(テトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒド(ステップ61.1)の50mlのトルエン溶液を110℃で1.5時間、 ≈ 3 gのイソブテンおよび0.432mlのメタンスルホン酸と加熱する。冷めた時、反応混合物を300mlの酢酸エチルで希釈し、4回水および1回食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ；ヘキサン/酢酸エチル=4：1)およびヘキサンと少量のジエチルエーテルからの-20℃での結晶化により、2-(2-tert-ブチルーテトラゾルー5-イル)-ベンズアルデヒドを得る；TLC： $R_f=0.36$ (ヘキサン/酢酸エチル=10：1)。

実施例63：穏やかに加熱しながら、195mg(0.75mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)および135mgの酢酸を20mlのメタノールに溶解する。次いで、RTで、 ≈ 1.0 mmolのテトラゾルー5-カルボアルデヒドを添加し、反応混合物を一晩反応を完了させるために攪拌し、その間、固体が分取する。約半分までの蒸発による濃縮および濾過により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(テトラゾルー5-イル)-メチレンアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。更なる生産物が、母液から蒸発により濃縮して残渣をイソプロパノール中で攪拌して得られる。窒素雰囲気下、208mgの上記中間体を27mlのDMEUに溶解し、氷で冷却し、4.2ml(4.2mmol)のDIABAL-Hを添加し、混合物を7時間攪拌する。13mlの酢酸エチルを添加し、混合物を30分攪拌して130mlのメタノールで希釈する。0.9mlの水および9gの Na_2SO_4 を沈殿に添加し、続いて30分攪拌して、次いで濾過する。濾液を蒸発により濃縮し(RV、HV)クロマトグラフィーに付し(SiO_2 ； CH_2Cl_2 /メタノール=4：1)、粗生産物をイソプロパノール/ジエチルエーテル中で攪拌し、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(テトラゾルー5-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る：HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=6.7；FAB-MS(M+H)⁺=343。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ6.3.1：除湿しながら、420gのナトリウムアセテートを167mlのヒドロキシアセトニトリル(水中70%)および1.2リットルのジエチルエーテルに添加する。氷冷却しながら、244mlのアセチルクロライドを滴下し、反応混合物をRTで5時間攪拌する。混合物を濾過して濾液を、緩和な条件下、蒸発により濃縮する。残渣の蒸留により、アセトキシアセトニトリルを得る；b.p.：80℃(30mbar)。

ステップ6.3.2：除湿しながら、70g(0.7mol)のアセトキシアセトニトリルおよび146g(2.25mol)のナトリウムアジドを200mlのTHFに入れる。第2の装置中、氷で冷却しながら107g(0.8mol)の無水塩化アルミニウムを、少しずつ、1リットルのTHF(発熱性)に入れる。その溶液を次いでアセトキシアセトニトリル溶液に滴下する。混合物を次いで25時間加熱して沸騰させる。5℃で、40mlの5N HCl、300mlのメタノールおよび更に300mlの5N HClを滴下する(pH=1、HN₃破壊!)。窒素を装置に2時間通し、続いて濾過およびメタノールで洗浄する。濾液を蒸発により濃縮し、蒸発残渣を3回熱酢酸エチルおよび1回アセトンで抽出する。酢酸エチル/アセトン抽出物の蒸発による部分濃縮(⇒結晶化)、濾過およびジエチルエーテルへ攪拌しながら入れることにより、5-ヒドロキシメチルーテトラゾールを得る；m.p. 180-181℃。

ステップ6.3.3：15g(0.15mol)の5-ヒドロキシメチルーテトラゾールおよび90gの二酸化マンガン(Aldrich；Milwaukee/USA)を1.5リットルのアセトン中、RTで13日間攪拌する。反応混合物を次いでHyfloで濾過し、残渣を大量のアセトンおよび最後にメタノールで洗浄する。アセトン抽出物の蒸発による濃縮により、テトラゾール-5-カルボアルデヒドを得る；¹H-NMR(アセトン-d₆)：10.26(s, 1H), 5.02(s, 1H)。

実施例6.4：本明細書に記載の方法に従って、4-(3-クロロフェニルアミノ)

-3-[(2-メチルーテトラゾール-5-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例 6 5：本明細書に記載の方法に従って、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(2-tert-ブチル-テトラゾル-5-イル)-メチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例 6 6：除湿しながら、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を2.5mlのジオキサンおよび1mlのDME Uに溶解する；138 μ l(1.1mmol)のイソシアン酸ベンジルを添加し、反応混合物をRTで一晩攪拌する。ジオキサンを反応混合物からロータリーエバポレーターで留去する。得られる黄色溶液を75mlの水に注ぎ、沈殿した生産物を濾取する。沸騰酢酸エチル中での攪拌により、3-(ベンジルアミノ-カルボニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=9.5；FAB-MS： $(M+H)^+$ =394。

実施例 6 7：除湿しながら、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を2.5mlのジオキサンおよび1mlのDME Uに溶解する；137 μ l(1.1mmol)の3-クロロフェニルイソシアネートを添加し、反応混合物を一晩RTで、最後に16時間60℃で攪拌する。HPLCから、全てのピラゾロ-ピリミジンが反応していないので、更に40 μ lの3-クロロフェニルイソシアネートを添加し、混合物を更に20時間60℃で攪拌する。実施例66と同様の後処理および熱エタノール中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(3-クロロフェニルアミノ)-カルボニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=12.4；FAB-MS： $(M+H)^+$ =414。

実施例 6 8：除湿しながら、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を2.5mlのジオキサンおよび1mlのDME Uに溶解する；202mg(1.1mmol)の4-クロロ-2-メチルフェニルイソチオシアネート(Maybridge)を

添加し、反応混合物を一晩RTで、および最後に16時間60℃で攪拌する。実

施例66と同様の後処理およびDMSO／酢酸エチル中での攪拌により、3-[(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-チオカルボニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 12.2；FAB-MS： $(M+H)^+ = 444$

実施例69：除湿しながら、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)を2.5mlのジオキサンおよび1mlのDMEUに溶解する；161 μ l(1.1mmol)の1-ナフチルイソシアネートを添加し、反応混合物を一晩RTで攪拌する。実施例66と同様の後処理により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ナフト-1-イルアミノ)-カルボニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 12.0；FAB-MS： $(M+H)^+ = 430$ 。

実施例70：除湿しながら、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを2.5mlのジオキサンおよび1mlのDMEUに溶解する；160 μ l(1.1mmol)のn-ヘキシルイソシアネートを添加し、反応混合物を一晩RTで攪拌する。ジオキサンを次いでロータリーエバポレーター中で留去し、30mlのDIP Eおよび40mlのヘキサンを残渣に添加する。吸引濾過およびDIP E／ヘキサンによる洗浄により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(n-ヘキシルアミノ)カルボニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀) = 10.3；FAB-MS： $(M+H)^+ = 388$ 。

実施例71：実施例70と同様にして、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[(ピリド-3-イルメチルアミノ)-カルボニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る。

実施例72：実施例34と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)，168mg(1.5mmol)のシクロヘキサンカルボアルデヒドおよび180mgの酢酸を39mlのDMEU／メタノール(1：2)中で攪拌し、次いで44

0mg(7mmol)の NaCNBH_3 と反応させる。DIPPE中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 188-190℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 12.8；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 357$ 。

実施例7.3：実施例3.4と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)、129mg(1.5mmol)のピバルデヒドおよび180mgの酢酸を39mlのDMEU/メタノール(1:2)中で攪拌し、次いで440mg(7mmol)の NaCNBH_3 と反応させる。HPLCによると、反応が完了していないため、129mgのピバルデヒド、180mgの酢酸および440mgの NaCNBH_3 を数回、HPLCで全ピラゾロ-ピリミジンが反応していることが示されるまで添加する。それぞれの添加の間、反応混合物を沸騰温度で各20時間攪拌する。同様の後処理およびヘキサン中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2,2-ジメチルプロピル-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 229-231℃；HPLC： t_{Ret} (grad_{20-100/20}) = 11.6；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 331$ 。

実施例7.4：実施例3.4と同様にして、261mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(ステップ1.6参照)、150mg(1.5mmol)のカブロンアルデヒドおよび180mgの酢酸を39mlのDMEU/メタノール(1:2)中で攪拌し、次いで440mg(7mmol)の NaCNBH_3 と反応させる。DIPPE中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(n-ヘキシル-アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；HPLC： t_{Ret} (grad_{20/100}) = 9.9；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+ = 345$ 。

実施例7.5：実施例3.2と同様にして、260mg(1.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび172 μ lの酢酸を25mlのメタノールに溶解し、261mg(1.5mmol)の3-(テトラゾル-5-イル)ベンズアルデヒド(ステップ5.9.1)と反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[[3-(テトラゾル-5-イル)フェニル]

ーメチレンアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。氷冷しながら、8ml(8mmol)のDIABAL-Hを上記中間体の15mlのDMEU溶液に添加し、反応混合物を30分攪拌する。15mlの酢酸エチルを添加し、混合物を15分攪拌し、150mlのメタノールおよび1mlの水で希釈し、蒸発によりロータリーエバポレーター中で濃縮する。残渣を0.5リットルの水および0.5リットルの酢酸エチルに注ぎ、pH=3に1N HClで酸性化し、水性相を分取し、更に3回酢酸エチルで抽出する。有機相を数回水および最後に食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮する。エーテル中での攪拌により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(テトラゾル-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC： $R_f=0.13$ (CHCl_3 /メタノール/ H_2O /酢酸=85:13:1.5:0.5)；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=7.4；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+=419$ 。

実施例7.6：実施例3.2と同様にして、521mg(2.00mmol)の3-アミノ-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび343 μ lの酢酸を50mlのメタノールに溶解し、523mg(3.0mmol)の2-(テトラゾル-5-イル)ベンズアルデヒド(ステップ6.1.1)と反応させて4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{[2-(テトラゾル-5-イル)フェニル]-メチレンアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを形成させる。上記中間体を、30mlのDMEUと16ml(16mmol)のDIABAL-Hで還元し、反応混合物を同様に加水分解する。DMEU溶液を水に注ぎ、pH=3に1N HClで調節し、酢酸エチルで抽出する。有機相から、10回水および1回食塩水での洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、蒸発により濃縮してジエチルエーテル中での蒸解後、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(テトラゾル-5-イル)-ベンジルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；TLC： $R_f=0.19$ (CHCl_3 /メタノール/ H_2O /酢酸=85:13:1.5:0.5)；HPLC： t_{Ret} (grad₂₀₋₁₀₀)=7.7；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^+=419$ 。

実施例7.7：200mg(0.521mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

水和物、0.061 ml (0.548 mmol) のブチルイソシアネートおよび5 ml の T

H F の混合物を20℃で15時間で攪拌し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。残渣を5 ml の沸騰メタノールで分解し、5℃に冷却して濾過して、3-[4-(n-ブチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 217-218℃。

出発物質は下記のように得る：

ステップ77.1：86.1 g (505.6 mmol) の3,3-ビス-メチルメルカプト-2-シアノアクリロニトリル[製造に関しては：Chem. Ber. 95, 2861(1962)参照]、112.4 g (505.6 mmol) の4-(N-Boc-アミノメチル)-アニリン[製造に関しては：WO 93/00095参照]および750 ml のメタノールの混合物を還流下で5時間攪拌し、次いで結晶化が始まるまで真空中で濾過する。濾過後、3-[4-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプトアクリロニトリルを得る；m.p. 154-157℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 343。

ステップ77.2：117.8 g (342 mmol) の3-[4-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプトアクリロニトリル、20.54 ml (41.45 mmol) のヒドラジン水和物および750 ml のメタノールの混合物を還流下で3時間加熱し、次いで50℃で、真空中で蒸発により濃縮し、5-アミノ-3-[4-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-シアノピラゾールを無定形残渣の形で得る；TLC-R_f = 0.28 (塩化メチレン/メタノール[9:1])。

ステップ77.3：117.7 g (341.9 mmol) の5-アミノ-3-[4-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノピラゾール、76.3 ml (445.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールおよび1200 ml のトルエンの混合物を還流下で5時間加熱する。20℃への冷却、濾過および結晶のトルエンおよびジエチルエーテルでの洗浄により、3-[4-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノ-5-ジメチルアミノメチレン

アミノピラゾールを得る；m.p. 227–228℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 382。

ステップ77.4：94 g (245.1 mmol)の3-[4-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノ-5-ジメチルアミノ-メチレンアミノ-ピラゾール、44.2 g (269.4 mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩[製造に関しては：Justus Liebigs Ann. Chem. 176, 45(1875)参照]および1000 mlのエタノールの混合物を還流下で60時間加熱し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を氷で冷却した0.5 N塩酸、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ真空中で蒸発により濃縮する。残渣の酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/塩化メチレンからの再結晶後、3-[4-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 196℃；ESI-MS：(MH)⁺ = 464。

ステップ77.5：25 g (53.65 mmol)の3-[4-(N-{tert-ブチルオキシカルボニル}アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび350 mlの3 Nメタノール性塩酸の混合物を50℃で30分攪拌する。反応混合物を次いでRTに冷却して濾過残渣をメタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、濾過残渣を飽和水性炭酸ナトリウム溶液および酢酸エチルの間で分配する。有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発により濃縮する。残渣のメタノール/水からの再結晶後、3-(4-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを1水和物の形で得る；m.p. 207–209℃；ESI-MS：(M+H)⁺ = 366。

実施例78：115 mg (0.3 mmol)の3-(4-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、0.041 ml (0.318 mmol)の3-メトキシフェニルイソシアネートおよび4 mlのTHFの混合物を20℃で15時間攪拌し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。残渣の酢酸エチル/ヘキサンの後、4-(3-

クロロフェニルアミノ)-3-{4-[(3-メトキシフェニルアミノ)-カルボニルアミノメチル]-フェニルアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを1水和物の形で得る；m.p. 157-160℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 51

3。

実施例79：150mg(0.391mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、34.3mg(0.483mmol)のエチルイソシアネートおよび5mlのTHFの混合物を、20℃で15時間攪拌し、次いで4mlのジエチルエーテルを添加する。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルでの洗浄により、0.61%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(エチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 228-230℃(decomp.)；ESI-MS：(M-H)⁻ = 435。

実施例80：150mg(0.391mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、31.4mg(0.429mmol)のメチルイソチオシアネートおよび5mlのTHFの混合物を20℃で15時間攪拌する。約1mlの容量への濃縮、5mlのジエチルエーテルの濃縮物への添加および濾過により、1.22%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(メチルアミノチオカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 216-218℃(decomp.)；ESI-MS：(M-H)⁻ = 437。

実施例81：57.4mg(0.573mmol)のコハク酸無水物の0.5mlのTHF中の溶液を、攪拌しながら、0℃冷却し、200mg(0.521mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)の3mlのTHF懸濁液に添加する。反応混合物をRTで4時間攪拌し、次いで更なる57.4mg(0.573mmol)のコハク酸無水物の0.5mlのTHF溶液を添加する。混合物を更に3時

間40℃で攪拌し、次いでRTに冷却させ、濾過して濾過残渣をジエチルエーテルで洗浄する。2.45%の水分含量を有する3-[4-((3-カルボキシプロピオニル)アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 205-207℃；

ESI-MS：(M-H)⁻ = 464。

実施例82：0.0503ml(0.548mmol)のジメチルカルバモイルクロライドの0.5mlのTHF溶液を、攪拌しながら、0℃に冷却し、150mg(0.391mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)の2.5mlのTHFおよび0.079ml(0.567mmol)のトリエチルアミンの懸濁液に添加する。反応混合物をRTで17時間攪拌し、次いで濾過し、濾過残渣を連続してTHF、水、THFおよびジエチルエーテルで洗浄する。1.22%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(ジメチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 238-240℃；ESI-MS：(M+H)⁺ = 437。

実施例83：150mg(0.391mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、95mg(1.17mmol)のシアン酸カリウム、3mlのエタノール、3mlの水および0.0258ml(0.451mmol)の酢酸の混合物を還流下で1時間加熱する。約20℃に冷却後、濾過および濾過残渣のメタノール／水からの再結晶により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-{ウレイドメチル}-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. >280℃；FAB-MS：(M+H)⁺ = 409。

実施例84：300mg(0.782mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、223mg(0.819mmol)のBoc-グリシンヒドロキシスクシンイミドエステル(Fluka)および5mlのTHFの混合物を20℃で1.5時間攪拌する。濾過および濾過残渣のTHFおよびジエチルエーテルでの

洗浄により、1.02%の水分含量の3-[4-(N-{N-tert-ブチルオキシカルボニル-グリシル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 205℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 521。

実施例85：200mg(0.521mmol)の3-(4-アミノメチル-フェニルアミ

ノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、157mg(0.548mmol)のBoc-L-アラニルヒドロキシスクシンイミドエステル(Fluka)および4mlのTHFの混合物を20℃で1.5時間攪拌する。次いで、2mlのジエチルエーテルおよび5mlのヘキサンを反応混合物に添加し、攪拌をRTで更に0.5時間続ける。濾過および濾過残渣のメタノール/ジエチルエーテルからの再結晶後、水分含量5.09%の3-[4-(N-{N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 153-155℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 535；[α]_D²⁰ = -13.4 ± 2.1° (c = 0.47%、メタノール)。

実施例86：250mg(0.651mmol)の3-(4-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、214mg(0.685mmol)のBoc-L-プロリルヒドロキシスクシンイミドエステル(Fluka)および5mlのTHFの混合物を20℃で1.5時間攪拌する。次いで3mlのジエチルエーテルおよび2.5mlのヘキサンを反応混合物に添加し、攪拌をRTで約0.5時間続ける。濾過および濾過残渣のアセトニトリルからの再結晶後、水分含量1.73%の3-[4-(N-{N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-プロリル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 160℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 561；[α]_D²⁰ = 30.0 ± 1.9° (c = 0.527%、メタノール)。

実施例87：200mg(0.378mmol)の3-[4-(N-{N-Boc-グリシル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピ

ラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例84参照)、0.049ml(0.756mmol)のメタンスルホン酸、5mlのメタノールおよび4mlの水の混合物を還流下で6時間攪拌し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。残渣のメタノールからの再結晶後、水分含量4.78%の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(N-グリシルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 140℃(decomp.)；ESI-MS：(M+H)⁺ = 423。

実施例88：100mg(0.177mmol)の3-[4-(N-{N-Boc-L-アラニル}-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例85参照)および4mlの3Nメタノール性塩酸を20℃で15時間攪拌し、次いで約5mlのジエチルエーテルを添加する。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルでの洗浄により、水分含量6.36%を有する4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(N-{L-アラニル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1.9塩酸塩を得る；m.p. 220℃(decomp.)；ESI-MS：(M+H)⁺ = 437；[α]_D²⁰ = -1.4 ± 2.0° (c = 0.508%, メタノール)。

実施例89：110mg(0.192mmol)の3-[4-(N-{N-Boc-L-プロリル}-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例86参照)および3.5mlの3Nメタノール性塩酸の混合物を20℃で3時間攪拌し、次いで約3.5mlのジエチルエーテルを添加する。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、6.1%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(N-{L-プロリル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン1.6塩酸塩を得る；m.p. 230-235℃(decomp.)；ESI-MS：(M+H)⁺ = 463；[α]_D²⁰ = 28.0 ± 2.0° (c = 0.49%, メタノール)。

実施例90：500mg(1.34mmol)の3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%)、402mg(2.73mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールおよび5mlのメタノールの混合物を30℃で2時間攪拌し、次

いで真空で蒸発により濃縮する。残渣の酢酸エチルからの結晶化、濾過および濾過残渣の酢酸エチルによる洗浄により、1.68%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ-メチル)-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 175-177℃；ESI-MS：(M+H)⁺ = 421。

出発物質は下記のように得る：

ステップ90.1：102.1g(600mmol)の3,3-ビス-メチルメルカプト

-2-シアノアクリロニトリル、133.3g(600mmol)の3-(N-Boc-アミノメチル)-アニリン(WO93/00095)および1100mlのメタノールの混合物を還流下で6.5時間加熱し、次いで真空で蒸発により濃縮する。残渣の酢酸エチルからの結晶化、濾過および濾過残渣の酢酸エチルによる洗浄により、3-[3-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプト-アクリロニトリルを得る；m.p. 150-151℃。

ステップ90.2：145.4g(422mmol)の3-[3-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプト-アクリロニトリル、21.96ml(443mmol)のヒドラジン水和物および1000mlのメタノールの混合物を還流下で2時間加熱し、次いで真空で蒸発により濃縮し、5-アミノ-3-[3-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノピラゾールを得る；TLC-R_f = 0.28(塩化メチレン/メタノール[9:1])。

ステップ90.3：138.57g(422mmol)の5-アミノ-3-[3-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノピラゾール、78.9ml(460.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、1350mlのトルエンおよび150mlのエタノールの混合物を40℃で2時間攪拌する。15℃への冷却、濾過および結晶のジエチルエーテルでの洗浄後、3-[3-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-シアノ-5-ジメチルアミノ-メチレンアミノ-ピラゾールを得る；m.p. 182-184℃。

ステップ90.4：25g(65.2mmol)の3-[3-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-シアノ-5-ジメチルアミノ-メチレンアミノ-ピラゾ

ール、10.7 g (65.2 mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩[製造に関しては：Justus Liebigs Ann. Chem. 176, 45(1875)参照]および250 mlのメタノールの混合物を還流下で15時間加熱し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。油状残渣の精製を酢酸エチルを使用して、0.04-0.06 mmの粒子サイズのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで行う。生産物-含有フラクションを蒸発により濃縮し、残渣をメタノールから再結晶し、3-[3-(N-Boc-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 147-148℃。

ステップ90.5：12 g (25.75 mmol)の3-[3-(N-Boc-アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび200 mlの3 Nメタノール性塩酸をRTで15時間攪拌する。粘性反応混合物をメタノールで希釈して濾過し、濾過残渣をジエチルエーテルで洗浄し、粗二塩酸塩の所望の化合物(m.p. > 260℃)を得る。二塩酸塩を107 mlの水に溶解し、RTで攪拌しながら、80 mlの炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を該溶液に添加する。混合物を20℃で更に1.5時間攪拌して濾過し、濾過残渣を水で洗浄する。高真空下で120℃で乾燥させた後、1.79%の水分含量の3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 212-214℃。

実施例91：300 mg (0.805 mmol)の3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ90.5参照)、230 mg (0.845 mmol)のBoc-グリシンヒドロキシスクシンイミドエステル(Fluka)および5 mlのTHFの混合物を20℃で1.5時間攪拌する。5 mlのジエチルエーテルの反応混合物への添加、濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、3-[3-(N-{N-tert-ブチノレオキシカルボニル-グリシル}-アミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 181-183℃。

実施例 9 2 : 300mg(0.574mmol)の3-[3-(N-{N-Boc-グリシル}アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例9 1参照)および10mlの4Nメタノール性塩酸の混合物を20℃で5時間攪拌し、次いで15mlのジエチルエーテルを添加する。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、6.33%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(N-グリシル-アミノメチル)フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1.8塩酸塩を得る；m.p. 242-245℃；ESI-MS：(M+H)⁺ = 423。

実施例 9 3 : 200mg(0.537mmol)の3-(3-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ9 0.5参照)および10mlのトルエンの混合物を水除去の目的で真空で蒸発により濃縮し、この操作の繰り返しの後、残渣を10mlのトルエンに取りこむ。59mg(0.59mmol)のコハク酸無水物および0.082ml(0.59mmol)のトリエチルアミンの添加後、反応混合物を1時間80℃および18時間還流下で加熱する。更に21mg(0.21mmol)のコハク酸無水物および0.041ml(0.2949mmol)のトリエチルアミンを反応混合物に添加し、それを更に6時間還流下で加熱し、次いで室温に冷却して10mlのジエチルエーテルを添加する。濾過、濾過残渣のクロマトグラフィー(0.04-0.06mmの粒子サイズのシリカゲル；溶離剤：酢酸エチル)、生産物含有フラクションの真空での蒸発により濃縮および残渣のメタノールからの再結晶により、7.72%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-[スクシンイミド-メチル]-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 140-142℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 446。

実施例 9 4 : 250mg(0.671mmol)の3-(3-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ9 0.5参照)、104mg(1.282mmol)のシアン酸カリウム、1.4mlのエタノール、1.4mlの水および0.066ml(1.154mmol)の酢酸の混合物を還流下で15分加熱する。RTへの冷却、濾過、濾過残渣の

水での洗浄およびエタノール／ジエチルエーテル／ヘキサンからの再結晶後、1.19%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-[ウレイドメチル]-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. $> 270^{\circ}\text{C}$ ；ESI-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 409$ 。

実施例95：300mg(0.782mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)および15mlのトルエンの混合物を水除去の目的で真空で蒸発により濃縮し、この操作の反復後、残渣を15mlのトルエンに取りこむ。117mg(1.169mmol)のコハク酸無水物および0.033ml(0.237mmol)のトリエチルアミンの添加後、応混合物を80℃で1時間攪拌し、水分

液器を使用しながら22時間加熱する。反応混合物を次いでRTに冷却し、約10mlのジエチルエーテルを添加する；混合物を濾過して濾過残渣をジエチルエーテルで洗浄する。濾過残渣を次いで酢酸エチルおよび25mlの炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液の間で分配する。有機相の水および食塩水での洗浄、硫酸ナトリウムでの洗浄、濾過、および真空での濾液の濃縮後、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-[スクシンイミドメチル]-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンが結晶性形で沈殿する；m.p. $155-157^{\circ}\text{C}$ ；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 448$ 。

実施例96：実施例95と同様にして、300mg(0.782mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)および160mg(1.175mmol)のフタル酸無水物で出発して、0.033ml(0.237mmol)のトリエチルアミンの添加により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-[フタルイミドメチル]-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. $> 275^{\circ}\text{C}$ ；FAB-MS： $(\text{M}+\text{H})^{+} = 496$ 。

実施例97：実施例95と同様にして、300mg(0.805mmol)の3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ90.5参照)および1

64 mg (1.205 mmol) のフタル酸無水物を反応させ、0.034 ml (0.244 mmol) のトリエチルアミンを添加する。まだ僅かに汚染された生産物の、フラッシュクロマトグラフィー (0.04–0.06 mm の粒子サイズのシリカゲル；溶離剤：酢酸エチル)、生産物含有フラクションの真空での蒸発による濃縮および残渣のメタノールからの再結晶により、4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-[フタルイミドメチル]フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (水分含量：0.9%) に変換する；m.p. 254–256 °C；ESI-MS：(M+H)⁺ = 496。

実施例 98：300 mg (0.805 mmol) の 3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (水分含量：1.79%；ステップ 90.5 参照)、242 mg (0.845 mmol) の

Boc-L-アラニルヒドロキシスクシンイミドエステル (Fluka) および 5 ml の THF の混合物を 20 °C で 17 時間攪拌する。次いで約 5 ml のジエチルエーテルを反応混合物に添加し、攪拌を RT で 15 分続ける。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、0.83% の水分含量の 3-[3-(N-{N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル}アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 150–153 °C；ESI-MS：(M-H)⁻ = 535；[α]_D²⁰ = -13.0 ± 1.4° (c = 0.783%、メタノール)。

実施例 99：300 mg (0.554 mmol) の 3-[3-(N-{N-Boc-L-アラニル}アミノメチル)フェニルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (水分含量 0.83%；実施例 98 参照) および 10 ml の 4 N メタノール性塩酸の混合物を 20 °C で 21 時間攪拌し、次いで真空で蒸発により濃縮する。残渣のエタノール/ジエチルエーテルからの再結晶により、6.83% の水分含量の 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(N-{L-アラニル}アミノメチル)フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1.7 塩酸塩を得る；m.p. 222–225 °C；ESI-MS：(M+H)⁺ = 437；[α]_D²⁰ = +1.6 ± 1.1° (c = 0.893%、メタノール)。

実施例100：1.65g(3.86mmol)の1-ベンジル-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-ピリジルアミノ)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、3.1g(23.25mmol)の無水塩化アルミニウムおよび25mlのトルエンの混合物を還流下で0.5時間加熱する。反応混合物を次いで真空で蒸発により濃縮し、残渣を40mlの水中で攪拌し、濾過し、濾過残渣を水およびトルエンで濾過する。濾過残渣を、加熱しながら、50mlの酢酸エチルおよび15mlのエタノールの混合物に懸濁させ、懸濁液を暖かい間に濾過し、濾過残渣を酢酸エチルで洗浄、10mlの1N水酸化ナトリウム溶液中で約10分攪拌する。濾過、水での洗浄および濾過残渣のイソプロピルアルコールからの2回の再結晶により、3.4%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-ピリジルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 233-234℃。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ100.1：11g(64.6mmol)の3,3-ビス-メチルメルカプト-2-シアノアクリロニトリル、6g(63.75mmol)の3-アミノ-ピリジンおよび50mlのトルエンの混合物を60℃で18時間攪拌する。反応混合物の暖かい間の濾過および濾過残渣のトルエンによる洗浄により、2-シアノ-3-メチルメルカプト-3-(3-ピリジルアミノ)-アクリロニトリルを得る；m.p. 180-181℃。

ステップ100.2：13.75g(70.48mmol)のベンジルヒドラジン二塩酸塩、28.2mlの5.4モル メタノール性ナトリウムメタノラート溶液および100mlのエタノールの混合物を15分攪拌し、12.45g(57.57mmol)の2-シアノ-3-メチルメルカプト-3-(3-ピリジルアミノ)-アクリロニトリルを添加する。反応混合物を還流下で12時間加熱し、室温に冷却して濾過し、濾液を真空で蒸発により濃縮する。精製のために、残渣を塩化メチレンに溶解し本溶液を200gのシリカゲルで濾過する；濾液を再び蒸発により濃縮し、残渣をtert-ブチルメチルエーテルおよびtert-ブチルメチルエーテル/メタノール(49：1および19：1および9：1)を溶離剤として使用して、0.035-0.07mmの粒子サイズのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付す。生

産物—含有フラクションを蒸発により濃縮し、残渣を100mlのイソプロピルアルコールから再結晶する。イソプロピルアルコールからの再結晶を繰り返した後、5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-3-(3-ピリジルアミノ)-ピラゾールを得る；m.p. 191-192℃。

ステップ100.3：3g(10.33mmol)の5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-3-(3-ピリジルアミノ)ピラゾールおよび60mlの98%水性ギ酸を還流下で3時間加熱し、次いで蒸発によりその本来の量の約1/3に濃縮する。少量の氷の添加後、反応混合物を約9のpH値に、激しく攪拌しながら、2N水酸化ナトリウム溶液を滴下することにより調節する。濾過および濾過残渣の水による洗浄により、2.8%の水分含量の1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルアミノ)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 150-160℃。

ステップ100.4：2.5g(7.63mmol)の1-ベンジル-4-ヒドロキシ-

3-(3-ピリジルアミノ)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび15mlのオキシ塩化リンの混合物を還流下で2.5時間加熱し、次いで真空中で蒸発により濃縮する。残渣を15mlの塩化メチレンに溶解する；2.5ml(23.79mmol)の3-クロロアニリンを本溶液に添加し、反応混合物を20℃で15時間攪拌する。混合物を次いで塩化メチレンおよび水の間で分配し、水性相を1N水性炭酸ナトリウム溶液の添加により塩基性とする。水性相で形成された沈殿を濾取して水で洗浄し、1-ベンジル-4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-ピリジルアミノ)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの最初のチャージを得る；m.p. 165-167℃；FAB-MS： $(M+H)^+ = 428$ 。

更なる生産物を、有機相を蒸発により濃縮し、残渣を塩化メチレンおよび塩化メチレン/メタノール(49：1)を使用した0.035-0.07mmの粒子サイズのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、生産物—含有フラクションを蒸発により濃縮して残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して得る。

実施例101：300mg(0.782mmol)の3-(4-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジ

ン水和物(ステップ77.5参照)、554mg(6.44mmol)の γ -ブチロラクトン、6mgの4-ジメチルアミノ-ピリジンおよび5mlのメタノールの混合物を16時間、95℃で攪拌し、更に277mg(3.22mmol)の γ -ブチロラクトンおよび3mgの4-ジメチルアミノ-ピリジンの添加後、更に4時間、100℃で攪拌する。反応混合物を次いで真空中で蒸発により濃縮する；5mlのメタノールを残渣に添加し、混合物を20℃で5分攪拌して濾過し、濾過残渣をメタノールで洗浄する。0.52%水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(4-ヒドロキシブチリル-アミノ)-メチル]フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 215℃。

実施例102：500mg(1.303mmol)の3-(4-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン水和物(ステップ77.5参照)、229mg(1.562mmol)の1H-ピラゾール-1-カルバミジン-塩酸塩(Fluka)、202mg(1.563mmol)のN-エチルジイソプロピルアミンおよび5mlのDMFの混合物をRTで7時間攪拌し、次

いで、高真空下蒸発により濃縮する。残渣のメタノールからの結晶化、濾過および濾過残渣のメタノールでの洗浄により、2.86%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-{グアニジノ-メチル}-フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩を得る；m.p. 254-256℃。

実施例103：300mg(0.8054mmol)の3-(3-アミノメチル-フェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ90.5参照)、277mg(3.22mmol)の γ -ブチロラクトン、2mgの4-ジメチルアミノ-ピリジンおよび5mlのメタノールの混合物を10時間95℃で攪拌し、更に277mg(3.22mmol)の γ -ブチロラクトンおよび4mgの4-ジメチルアミノ-ピリジンを添加後、更に16時間100℃で攪拌する。反応混合物を次いで真空中で蒸発により濃縮し、残渣を酢酸エチルと攪拌して濾過し、濾過残渣をメタノールから再結晶して、0.67%の水分含量4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(4-ヒドロキシブチリル-アミノ)-メチル]-フェニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミ

ジンを得る；m.p. 182－184℃。

実施例104：200mg(0.537mmol)の3-(3-アミノメチルフェニルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：1.79%；ステップ90.5参照)、79mg(0.539mmol)の1H-ピラゾール-1-カルバミジン-塩酸塩および2mlのDMFの混合物をRTで65時間攪拌し、次いで高真空下、蒸発により濃縮する。残渣のジエチルエーテルからの結晶化、濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、1.76%の水分含量の4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-{グアニジノ-メチル}フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1.05塩酸塩を得る；m.p. 270℃(decomp.)。

実施例105：35g(108.9mmol)の3-[2-(Boc-アミノ)-エチルアミノ]-4-シアノ-5-ジメチルアミノ-メチレンアミノ-ピラゾール、17.9g(109.1mmol)の3-クロロアニリン塩酸塩および350mlのメタノールの混合物を還流下で30時間加熱し、次いでRTで15時間攪拌する。濾過および濾過残渣のメタノールでの洗浄により、2.39%の水分含量の3-[2-(tert

ブチルオキシカルボニル-アミノ)-エチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 206－208℃；ESI-MS：(M-H)⁺ = 402。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ105.1：59.8g(351.2mmol)の3,3-ビス-メチルメルカプト-2-シアノアクリロニトリル、56.3g(351.4mmol)のN-Boc-エチレンジアミン[製造に関しては：J. Org. Chem. 60, 4305(1995)参照]および500mlの酢酸エチルの混合物を還流下で3時間攪拌し、次いで真空で元の量の約半分まで濃縮する。反応混合物を0℃に冷却する；300mlのジエチルエーテルを添加し、混合物を更に0.5時間攪拌して濾過する。濾過残渣のジエチルエーテルでの洗浄後、3-[2-(Boc-アミノ)エチルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプト-アクリロニトリルを得る；m.p. 123－125℃。

ステップ105.2：80.81g(286.4mmol)の3-[2-(Boc-アミノ)-エ

チルアミノ]-2-シアノ-3-メチルメルカプト-アクリロニトリル、14.9 ml (300.7 mmol) のヒドラジン水和物および500 ml のメタノールの混合物を還流下で4時間加熱し、次いで約50℃で真空で蒸発により濃縮し、5-アミノ-3-[2-(Boc-アミノ)-エチルアミノ]-4-シアノピラゾールを得る；TLC-R_f = 0.27 (塩化メチレン/メタノール[9:1])。

ステップ105.3：76.3 g (286.1 mmol) の5-アミノ-3-[2-(Boc-アミノ)エチルアミノ]-4-シアノピラゾール、54 ml (315.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、850 ml のトルエンおよび85 ml のエタノールの混合物を100℃で5時間攪拌する。更に24.5 ml (143 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールを次いで反応混合物に添加し、攪拌を更に3時間100℃で続ける。約10℃への冷却、濾過および濾過残渣のトルエンおよびジエチルエーテルでの洗浄後、3-[2-(Boc-アミノ)-エチルアミノ]-4-シアノ-5-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-ピラゾールを得る；m.p. 158-160℃；ESI-MS：(M-H)⁻ = 320。

実施例106：15 g (36.25 mmol) の3-[2-(Boc-アミノ)-エチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-[1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

(水分含量：2.39%；実施例105参照)を250 ml の3Nメタノール性塩酸に溶解し、反応混合物を20℃で18時間攪拌する。続く濾過および濾過残渣のメタノールおよびジエチルエーテルでの洗浄により、3.31%の水分含量の3-(2-アミノ-エチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩を得る；m.p. >260℃。

実施例107：300 mg (0.983 mmol) の3-(2-アミノ-エチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：0.48%)、257 mg (1.136 mmol) の安息香酸無水物および5 ml のTHFの混合物をRTで1時間攪拌し、次いで5 ml のジエチルエーテルを添加する。濾過および濾過残渣のジエチルエーテルによる洗浄により、0.32%の水分含量の3-(2-ベンゾイルアミノ-エチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 237-239℃。

出発物質は下記のように製造する：

ステップ107.1：激しく攪拌しながら、35mlの飽和水性炭酸ナトリウム溶液、次いで75mlの酢酸エチルを、9.8g(25.15mmol)の3-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩(水分含量：3.31%；実施例106参照)の100mlの水溶液に添加し、所望の生産物が結晶性形で沈殿する。濾過および濾過残渣の酢酸エチルによる洗浄により、0.48%の水分含量の3-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得る；m.p. 200℃。

実施例108：以下の化合物が本明細書に記載の方法と同様にして得られる：

a) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-ピリジルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩(水分含量5.68%)；m.p. >260℃；ESI-MS： $(M+H)^+ = 338$ 、

b) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2-ホルミルアミノ-エチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

c) 3-(2-アセチルアミノ-エチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；m.p. 245-247℃、ESI-MS：

$(M+H)^+ = 346$ 、

d) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(N³-フェニルウレイド)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

e) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{2-[N³-(3-クロロフェニル)-ウレイド]-エチルアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；m.p. 205-208℃、

f) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-{2-[N³-(4-クロロフェニル)-ウレイド]-エチルアミノ}-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

g) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(N³-エチルウレイド)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量0.31%)；m.p. >270℃、ESI-MS： $(M+H)^+ = 375$ 、

- h) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(N³-メチルーチオウレイド)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、m.p. > 260℃; ESI-MS: (M+H)⁺ = 377、
- i) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(N³-フェニルーチオウレイド)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量1.6%); m.p. 120-122℃、ESI-MS: (M+H)⁺ = 439、
- j) 3-[2-((N-Boc-グリシル)-アミノ)-エチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量3.72%); m.p. 135℃、ESI-MS: (M+H)⁺ = 461、
- k) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(グリシルアミノ)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1.9HCl(水分含量8.33%); m.p. 250℃(decomp.)、ESI-MS: (M+H)⁺ = 361、
- l) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2-グアニジノーエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩(水分含量: 4.29%)、m.p. 150-153℃; FAB-MS: (M+H)⁺ = 346、
- m) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(2-フロイルアミノ)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量: 7.07%)、m.p. 234-236℃、ESI-MS: (M-H)⁻ = 396、
- n) 3-[3-(Boc-アミノ)プロピルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- o) 3-(3-アミノプロピルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩、
- p) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-ホルミルアミノプロピルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- q) 3-(3-アセチルアミノプロピルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- r) 3-[3-({N-Boc-グリシル}-アミノ)-プロピルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

- s) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(グリシルアミノ)-プロピルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- t) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(N³-フェニルウレイド)-プロピルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- u) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(N³-エチルウレイド)-プロピルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- v) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[3-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-プロピルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- w) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-メタンスルホニルアミノ-プロピルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- x) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(3-グアニジノ-プロピルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- y) 3-[4-(Boc-アミノ)-ブチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- z) 3-(4-アミノ-ブチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン二塩酸塩、
- za) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-ホルミルアミノ-ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- zb) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-アセチルアミノ-ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- zc) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(N³-フェニルウレイド)-ブチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- zd) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(N³-エチルウレイド)-ブチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- ze) 3-[4-(N-Boc-グリシル)-アミノ]-ブチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、
- zf) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[4-(グリシルアミノ)-ブチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zg) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-グアニジノブチルアミノ)-
1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zh) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(4-メタンスルホニルアミノブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zi) 3-(4-ベンゾイルアミノブチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zj) 3-(3-ベンゾイルアミノプロピルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zk) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン; m.p. 243-245 °C、ESI-MS: $(M+H)^+ = 453$ 、

zl) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-エチルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量0.76%); m.p. 243-245 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 453$ 、

zm) 3-[2-(4-アミノベンゾイルアミノ)-エチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン; m.p. 236-238 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 423$ 、

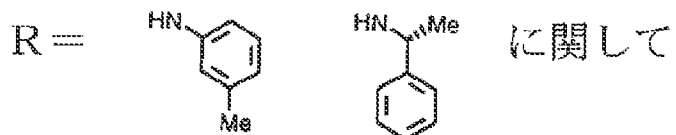
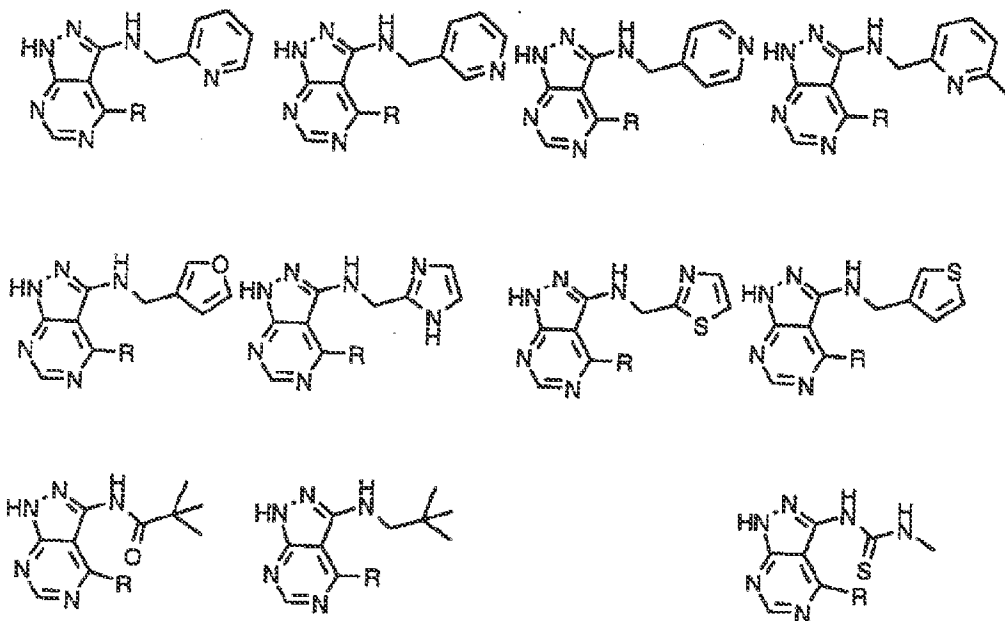
zn) 3-[2-(3-アミノベンゾイルアミノ)-エチルアミノ]-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量3.69%); m.p. 236-238 °C; ESI-MS: $(M+H)^+ = 423$ 、

zo) (R)-3-[4-(ジメチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(1-フェニルエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、

zp) (S)-3-[4-(ジメチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(1-フェニルエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、および

zq) (R)-3-[3-(ジメチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルアミノ]-4-(1-フェニルエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン。

実施例 109：以下の化合物が本明細書に記載の方法と同様にして得られる：



実施例 110：以下の化合物が本明細書に記載の方法と同様にして得られる：

a) (S)-3-[3-(ジメチルアミノカルボニルアミノメチル)-フェニルア

ミノ]-4-(1-フェニルエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例108zq参照)、および

b) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2-プロピオニルアミノエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；m.p. 240-242℃；ESI-MS： $(M+H)^+ = 360$ 。

実施例 111：4-(3-クロロフェニルアミノ)-3-(2-ウレイドーエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジン(CGP79331)

200mg(0.655mmol)の3-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(水分含量：0.48%)

、72 mg(0.887 mmol)のシアン酸カリウム、1.2 mlのエタノール、1.2 mlの水および46.8 ml(0.819 mmol)の酢酸の混合物をRTで15時間攪拌する。2 mlの水を得られる懸濁液に添加し、混合物を濾過する。濾過残渣の水および少量のエタノールでの洗浄および真空乾燥(約100 mbar、8時間、100 °C)により、5.54 %の水分含量の表題化合物を得る；m.p. 212–214 °C；ESI-MS：(M+H)⁺ 347。

実施例 112：乾燥充填カプセル

それぞれ、活性成分として0.25 gの上記実施例で記載の式Iの化合物の一つを含む5000個のカプセルを下記のように製造する：

組成

活性成分	1250 g
タルク	180 g
小麦澱粉	120 g
ステアリン酸マグネシウム	80 g
ラクトース	20 g

製造法：上記の粉末物質を0.6 mmメッシュサイズのふるいを通す。0.33 g分の混合物を、カプセル充填器を使用してゼラチンカプセルに入れる。

実施例 113：軟カプセル

それぞれ、活性成分として0.05 gの上記実施例で記載の式Iの化合物の一つを含む5000個の軟ゼラチンカプセルを下記のように製造する：

組成

活性成分	250 g
P E G 400	1 リットル
Tween 80	1 リットル

製造法：粉末活性成分をP E G 400(約380から約420のM_rを有するポリエチレングリコール、Fluka, Switzerland)およびTween® 80(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、Atlas Chem. Ind., Inc., U S A, Fluka, Switzerlandから購入)に懸濁させ、約1から3 μmの粒子サイズに湿潤粉碎

機で挽く。0.43 g 分の混合物を次いで軟ゼラチンカプセルにカプセル充填器を使用してゼラチンカプセルに入れる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D487/04 A61K31/505 //(C07D487/04,239:00,231:00)		International Application No. PCT/EP 97/05369
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 19774 A (WARNER-LAMBERT) 27 July 1995 see claim 1	1,9
P,A	WO 96 31510 A (CIBA GEIGY) 10 October 1996 see page 6, paragraph 2; claim 1	1,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 February 1998		Date of making of the international search report 19.02.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 351 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/05369

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim(s) 13
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No.

PCT/EP 97/05369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9519774 A	27-07-95	US 5654307 A	05-08-97
		AU 1731495 A	08-08-95
		AU 1833495 A	08-08-95
		SG 100614 A	31-03-97
		SG 100615 A	28-02-97
		CA 2177372 A	27-07-95
		CA 2177392 A	27-07-95
		CN 1139383 A	01-01-97
		CN 1139430 A	01-01-97
		CZ 9601970 A	17-09-97
		CZ 9601971 A	16-07-97
		EP 0742717 A	20-11-96
		EP 0741711 A	13-11-96
		FI 962855 A	13-09-96
		FI 962856 A	25-09-96
		HR 950033 A	31-10-97
		HR 950034 A	31-10-97
		HU 74590 A	28-01-97
		HU 74589 A	28-01-97
		JP 9508126 T	19-08-97
		JP 9508127 T	19-08-97
		NO 963093 A	24-07-96
		NO 963094 A	24-07-96
		PL 315632 A	25-11-96
		PL 315633 A	25-11-96
		SK 89496 A	08-10-97
		SK 89596 A	06-08-97
		WO 9519970 A	27-07-95
		US 5679683 A	21-10-97
		ZA 9500441 A	10-10-95
		ZA 9500440 A	10-10-95
WO 9631510 A	10-10-96	AU 5273396 A	23-10-96
		CA 2214086 A	10-10-96
		EP 0819129 A	21-01-98

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW			
(72)発明者 トラクスラー, ペーター			
スイス、ツェーハー—4124シェーネンブーフ、ビュントテンリング3番			